



# Contribution à la synthèse totale de la céphalotaxine

Laith Quteishat

## ► To cite this version:

Laith Quteishat. Contribution à la synthèse totale de la céphalotaxine. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA114846 . tel-01242548

**HAL Id: tel-01242548**

**<https://theses.hal.science/tel-01242548>**

Submitted on 13 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITÉ PARIS-SUD

## ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

*PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

## DISCIPLINE :

Chimie Organique

ANNÉE 2013 - 2014

SÉRIE DOCTORAT N° 1259

## THÈSE DE DOCTORAT

Soutenance le 12/12/2013

Par

**Laith QUTEISHAT**

# Contribution à la synthèse totale de la céphalotaxine

**Directrice de thèse :** Dr Françoise DUMAS      Directrice de Recherche CNRS

### Composition du jury :

*Président du jury :* Pr. Cyrille KOUKLOVSKY

*Rapporteuse:* Dr. Joëlle PERARD-VIRET

*Rapporteur:* Dr. Jean-Philippe TRANCHIER

*Examineur:* Pr. Cyrille KOUKLOVSKY

*Examineur:* Dr. Jean-Luc PARRAIN

*Examinatrice :* Dr. Françoise DUMAS

CR au CNRS, HDR

Maître de conférences

Professeur

DR au CNRS

DR au CNRS

Université Paris Descartes

Université Pierre et Marie Curie Paris 6

Université Paris Sud

Aix Marseille Université

Université Paris Sud

*À mes très chers parents Sawsane AL JAZAZI et Sami QUTEISHAT,*

*À mes très chères sœurs Zain et Dina,*

*À mon très cher frère Ghaith,*

*À ma chère Dr Françoise DUMAS*

*À mes chers amis Amine SUBAI, Dr. Amine Jawadi, Frédéric COGEZ,*

*Laurent WARTELLE, Majd DAHABREH, Mamdouh AL SAIQ*

*Dr. Mohammed DAQAQ et Dr. Rana ALSALIM*

*À mon cher oncle Hassan QUTEISHAT et sa famille*

*À ma chère tante Hiame ALKURDI*

بعد الحمد لله رب العالمين

الاهداء

اهدي هذا الجهد الى من ساهم بانجاحي

الى ابوي العزيزين سوسن الجزازي و سامي قطيشات

الى اختي العزيزتين زين و دينا

الى اخي العزيز غيث

الى الدكتورة فرانسواز دوما

الى الاصدقاء الاعزاء

امين سباعي والدكتور امين جوادي و فردريك كوجيه

و لورن وارثيل و مجد دحابرة و ممدوح السايق

و الدكتور محمد دقاق و د. رنا السليم

و الى العم العزيز حسان قطيشات و عائلته الكريمة

و الخالة العزيزة هيام الكردي

## **Remerciements**

**Dr Joëlle Pérard-Viret**, CR au CNRS à l'Université Paris Descartes et **Dr Jean Philippe Tranchier** de l'Université Pierre et Marie Curie, je vous remercie pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, et je vous suis reconnaissant ainsi que les **Pr Cyrille Kouklovsky** de l'Université Paris Sud, et **Dr Jean-Luc Parrain** DR au CNRS à Aix Marseille Université, d'avoir accepté de lire et de juger cette thèse malgré une charge de travail déjà importante.

**Dr Françoise Dumas**, DR au CNRS et directrice de ma thèse

Je te remercie sincèrement de m'avoir confié ce projet et de l'avoir supervisé, je crois que sans ton acceptation dans ton équipe je n'aurais jamais eu la chance de réaliser mon rêve et de rentrer dans le domaine de la recherche. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir constamment encouragé et d'avoir été toujours disponible. J'ai beaucoup appris durant ces trois années à tes côtés, de ta rigueur scientifique, ton organisation, ton enthousiasme, ton honnêteté et surtout ta patience scientifique. Tu as rempli ta mission avec excellence et humanité. Je te remercie de m'avoir compris dans les moments difficiles, de m'avoir écouté et soutenu... Encore, un merci tout particulier pour ton aide précieuse et ton efficacité dans le travail au quotidien et pour avoir pris le temps de relire ce manuscrit. Mais merci également de ta gentillesse, de ta franchise, de ton énergie, et des nombreux moments partagés en dehors.... un vrai réconfort tout au long de cette thèse.

**Dr Eric Rose et Dr Françoise Rose**, DR au CNRS à l'Université P et M Curie

Je vous remercie de m'avoir m'accueilli dans votre équipe et pour la connaissance et l'expertise scientifique que vous m'avez apporté.

**Dr Armen Panossian**, CR au CNRS à l'EPCM Université de Strasbourg

Je te remercie de m'avoir aidé à acquérir les techniques de complexation et pour le plaisir de partager la paillasse

**Pr Delphine Joseph**, Pr à l'Université Paris Sud

Je te remercie pour la cordialité et la sympathie à mon égard au cours de ces années passées au laboratoire.

**Claire Troufflard et Karine Leblanc (BioCIS) et Pascal Retaillau (ICSN)**

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et pour le travail de détermination de structure de mes molécules.

***Dr Emmanuelle Drège, Dr Sandrine Delarue-Cochin et Dr Frank Lebideau***

*Merci beaucoup pour les nombreux coups de main que vous m'avez apportés et les franches parties de rigolades au sein du laboratoire, merci pour tout ce que vous apportez au laboratoire, votre professionnalisme et votre expérience et expertise scientifique.*

***Dr Rana Alsalim***

*Je te remercie infiniment pour m'avoir accompagné pendant 3 ans, encore Je te remercie très chaleureusement pour tous les bons moments inoubliable difficile et heureux au troisième et deuxième étages aussi, ou à l'extérieur pendant ces années. Je suis certain que ma thèse ne serait jamais la même sans ta présence quotidienne!*

***Mon compatriote Mohammad, Nesrine, Malek, Noémie, Pierre-Étienne, Li et Hamza***

*Merci. Vous avez tous été bien plus que de simples collègues, et si mes relations avec certains d'entre vous furent, parfois, un peu trop intenses, elles furent aussi et surtout, toujours, enrichissantes. Je remercie en particulier Hamzah dont la bonne humeur sans faille me manque, et je te souhaite également bonne chance pour la suite de ta thèse.*

*Merci à tous et toutes, membres du laboratoire BioCIS de la faculté de pharmacie, ceux d'aujourd'hui et ceux qui sont partis vers de nouvelles aventures, et qui m'ont apporté une aide technique tout au long de ces années.*

***Mes amis***

*De manière plus personnelle, j'aimerais à présent remercier très vivement de tous mon cœur mes amis les plus chers pour leur soutien et encouragements, supports, aides quand j'ai eu besoin d'eux et aussi la confiance qu'ils m'ont accordée. Amine SUBAI, Amine JAWDI, Frédéric COGEZ, Lara QASIM, Laurent WARTELE, Majd DAHABREH Mamdouh AL SAIQ, Dr Mohammad DAQAQ, Mamoun CHEBIB et Dr Nahla AQEL, Pierre AMOUROUX et Sam ABRIKA.*

***Ma famille***

*Je remercie du fond du cœur, et ne remercierai jamais assez, mes parents mon père et ma mère sans votre aide et vos encouragements, je ne serai sûrement pas arrivée jusque-là. Je pense très fort à mes proches, à mes sœurs Zain et Dina mon frère Ghaith et mon oncle Hassan QUTISHAT, à chaque instant et qui j'espère sont fiers de moi...*

*Je vous souhaite à tous et à toutes beaucoup de bonheur, tant d'un point de vue professionnel que personnel.*

Quand tu veux quelque chose, tout l'Univers conspire à te permettre de réaliser ton désir.

« *L'Alchimiste* », Paulo Coelho.

Le vrai point d'honneur [d'un scientifique] n'est pas d'être toujours dans le vrai. Il est d'oser, de proposer des idées neuves, et ensuite de les vérifier.

« La Science des Rêves », Pierre-Gilles de Gennes.

# Glossaire

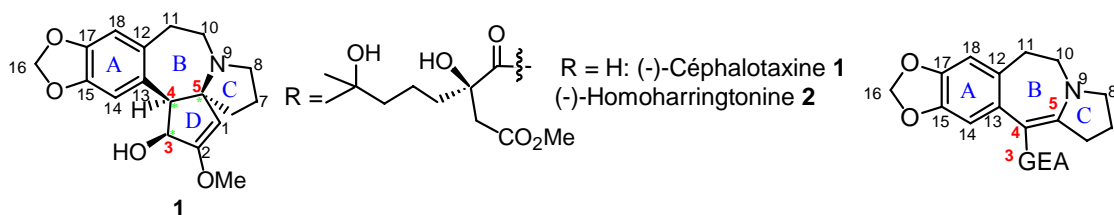
<b>Ac</b>	Acétyle
<b>AcOEt</b>	Acétate d'éthyle
<b>AcOH</b>	Acide acétique
<b>AIBN</b>	Azobisisobutyronitrile
<b>APP</b>	Acide polyphosphorique
<b>APTS</b>	Acide paratoluènesulfonique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARN-t</b>	Acides ribonucléiques de transfert
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messager
<b>aqu.</b>	Aqueux(se)
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>Bishomodéoxy HT</b>	Bishomodéoxy-harringtonine
<b>Boc</b>	tert-Butoxycarbonyl
<b>cat.</b>	Catalytique
<b>CET</b>	Céphalotaxine
<b>CHIKV</b>	Virus du Chikungunya (Chikungunya virus)
<b>CTA</b>	Céphalotaxinamide
<b>CL</b>	Chaîne latérale
<b>CC</b>	Colonne Chromatographique
<b>CDI</b>	Carbonylediimidazole
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentration Inhibitrice médiane
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
<b>DC</b>	Dichroïsme circulaire
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DEPC</b>	Pyrocarbonate d'éthyle (Diethylpyrocarbonate)
<b>DEAD</b>	Diéthyl azodicarboxylate
<b>DéoxyHT</b>	Déoxyharringtonine
<b>DéméthylCET</b>	Déméthylcéphalotaxine
<b>DIBAH</b>	Hydrure de diisobutylaluminium
<b>DesméthylCET</b>	Desméthylecéphalotaxine
<b>DMA</b>	Diméthylamine
<b>EDCI</b>	N-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
<b>ESI</b>	Ionisation électrospray (ElectroSpray Ionisation)
<b>éq.</b>	Équivalent
<b>GC</b>	Chromatographie en phase gazeuse
<b>GEA</b>	Groupelement électro-attracteur
<b>GISTs</b>	Tumeurs stromales gastro-intestinales
<b>Grubbs I</b>	Dichlorure de bis (tricyclohexylphosphine)benzylidèneruthénium(IV)
<b>HT</b>	Harringtonine
<b>HHT</b>	Homoharringtonine
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HMDS</b>	Hexaméthylidisilazane
<b>HOBt</b>	Hydroxybenzotriazole
<b>HomodéoxyHT</b>	Homodéoxyharringtonine
<b>HomonéoHT</b>	Homonéoharringtonine
<b>HPLC</b>	Chromatographie liquide haute performance

<b>HPLC-PI</b>	Chromatographie liquide haute performance à phase inverse
<b>HRMS</b>	High Resolution Mass Spectroscopy
<b>HSCCC</b>	Chromatographie rapide à contre courant
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Corrélation
<b>IBX</b>	Acide iodoxybenzoïque
<b>IL</b>	Interleukines
<b>ImH</b>	Imidazole
<b>IPP</b>	Isopentényl-pyrophosphate
<b>IR</b>	Index de résistance
<b>IS</b>	Sélectivité
<b>isoHT</b>	Isoharringtonine
<b>J</b>	Constante de couplage
<b>KB</b>	Carcinome épidermoïde humain
<b>KHMDS</b>	Hexaméthylidisilazide de potassium
<b>LAH</b>	Hydruure de lithium et d'aluminium (lithium aluminium hydride)
<b>LC/MS</b>	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
<b>M</b>	Molarité
<b>MDR</b>	Résistance multiple aux drogues
<b>MHz</b>	Méga Hertz
<b>MHR</b>	Spectroscopie de masse à haute résolution
<b>MLC</b>	Concentration Léthale minimum (Minimum Lethal Concentration)
<b>m/z</b>	Rapport masse sur charge
<b>MS</b>	Spectrométrie de masse
<b>MS-MS</b>	Spectrométrie de masse électro-spray
<b>MO</b>	Micro-onde
<b>NBS</b>	N-bromosuccinimide
<b>NCI</b>	Institut National contre le Cancer (US) (National Cancer Institute)
<b>ND</b>	Non détecté
<b>NIS</b>	N-iodosuccinimide
<b>NordéoxyHT</b>	Nordéoxyharringtonine
<b>PBS</b>	Tampon phosphate salin
<b>PCC</b>	Chlorochromate de pyridinium (pyridinium chlorochromate)
<b>PEG</b>	Polyéthylène glycol
<b>PLE</b>	Estérase de foie de porc (Pig liver esterase)
<b>PPA</b>	Polyamide aromatiques ou aramides (polyamides semi-aromatiques semi-cristallins)
<b>PPL</b>	Lipase pancréatique de porc (pig pancreatic lipase)
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>py</b>	Pyridine
<b>rd</b>	Ratio diastéréoisomérique
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RG</b>	Rendement global
<b>ROS</b>	Espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)
<b>NMR</b>	Résonance magnétique nucléaire (Nuclear magnetic resonance)
<b>TNF</b>	Facteur Nécrosant de tumeurs (Tumor Necrosis Factor)
<b>Tr</b>	Temps de rétention
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>v/v</b>	Volume/volume



# Objectifs du travail

L'activité biologique de certains esters naturels de la céphalotaxine est remarquable. Ainsi, l'homoharringtonine **2** (Omacetaxine<sup>®</sup>) est un puissant antileucémique, en particulier contre les leucémies résistantes aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans un premier temps nos efforts portent sur la synthèse de la céphalotaxine **1**. Ces alcaloïdes sont extraits de *Cephalotaxus*, des conifères originaires du sud de la Chine à croissance extrêmement lente, et en voie d'extinction. Leur synthèse est nécessaire pour une utilisation thérapeutique qui s'affranchisse de la ressource naturelle.



L'objectif de ce travail est de contribuer au développement d'une synthèse concise de la (-)-céphalotaxine. Notre stratégie consiste à former la céphalotaxine par attaque nucléophile d'un tétracycle ABC pour apporter les atomes de carbone C1 et C2 manquant pour former le cycle D. Cependant, la transformation de l'unité ABC portant une fonction ènenitrile en CET s'étant avérée infructueuse compte tenu de sa distribution électronique défavorable à toute addition nucléophile, l'activation de ce tétracycle ABC sous forme d'un dérivé arène-chrome tricarbonyle a tout d'abord été envisagée. En effet, la formation d'un tel complexe devrait perturber la distribution électronique en appauvrissant le cycle aromatique en électrons, ce qui devrait rendre le système arène-nitrile plus électrophile et permettre l'introduction des deux atomes de carbone C1-C2.

Dans une deuxième partie, nos recherches ont porté sur la cyclisation anionique pour construire un tétracycle ABC portant une fonction énoate qui devrait être améliorée pour en étudier sa réactivité et le proposer comme un autre intermédiaire de synthèse de la céphalotaxine.

Avant de développer ces résultats, nous présentons une étude bibliographique concernant les alcaloïdes de type *Cephalotaxus*, puis nous exposons les synthèses totales de la céphalotaxine **1** publiées à ce jour.

# SOMMAIRE

<b>A. INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Les alcaloïdes de Cephalotaxus .....</b>	<b>11</b>
I.1 GENERALITES .....	11
I.2 ISOLEMENT DES ALCALOÏDES DE TYPE <i>CEPHALOTAXUS</i> .....	13
I.2.1 Isolement de la céphalotaxine.....	14
I.2.2 Isolement des esters de la céphalotaxine .....	14
I.2.3 Alcaloïdes apparentés à la céphalotaxine .....	18
I.2.4 Esters apparentés aux harringtonines .....	21
I.2.5 Les dimères du genre <i>Cephalotaxus</i> .....	22
I.3 STRUCTURE DES ALCALOÏDES DE TYPE <i>CEPHALOTAXUS</i> .....	23
I.3.1 Structure de la céphalotaxine .....	23
I.3.2 Biogénèse des alcaloïdes de type <i>cephalotaxus</i> .....	26
I.3.3 Structure des esters naturels de la céphalotaxine.....	29
I.4 PURIFICATION ET ANALYSE DE LA CEPHALOTAXINE ET DE SES ESTERS .....	31
I.4.1 Analyse chromatographique, purification et stabilité de la céphalotaxine.....	32
I.5 EFFETS BIOLOGIQUES DES ALCALOÏDES DE TYPE <i>CEPHALOTAXUS</i> .....	32
I.5.1 Classes pharmacologiques des médicaments utilisés pour le traitement du cancer .....	33
I.5.1.1 Agents alkylants .....	33
I.5.1.2 Antimétabolites .....	34
I.5.1.3 Alcaloïdes végétaux .....	34
I.5.1.4 Inhibiteurs de topoisomérases .....	34
I.5.1.5 Antibiotiques .....	35
I.5.1.6 Inhibiteurs de tyrosine kinase .....	35
I.5.1.7 Hormones.....	35
I.5.2 Mécanisme d'action pharmacologique de l'HHT.....	35
I.5.3 Études pré-cliniques .....	40
I.5.3.1 Études in vitro sur des cellules leucémiques .....	40
I.5.3.2 Études in vivo sur des tumeurs expérimentales.....	41
I.5.3.3 Effets sur d'autres lignées cancéreuses .....	41
I.5.3.4 Résistances.....	41
I.5.3.5 Combinaisons avec d'autres substances anticancéreuses .....	42
I.5.4 Toxicologie .....	42
I.5.5 Autres effets pharmacologiques .....	42
I.6 ÉTUDES CLINIQUES .....	44
I.6.1 Essais en Chine.....	45
I.6.2 Essais cliniques de phase I .....	46
I.6.3 Essais cliniques de phase II et III .....	47
I.6.4 Combinaisons avec d'autres substances anticancéreuses .....	47
I.7 PHARMACOCINETIQUE .....	49
I.8 RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE .....	49
I.8.1 Influence de la chaîne latérale.....	49
I.8.2 Influence du cœur polycyclique .....	59
I.8.3 Conclusion .....	60
I.9 PERSPECTIVES .....	61
<b>II. Synthèses de la Céphalotaxine .....</b>	<b>63</b>
II.1 GENERALITES .....	63
II.2 SYNTHÈSES UTILISANT LA DECONNEXION C <sub>4</sub> -C <sub>13</sub> DANS LA FORMATION DU CYCLE B.....	66
II.2.1 Synthèse de Weinreb.....	66
II.2.1.1 Synthèse formelle de Dolby .....	67
II.2.1.2 Synthèse formelle de Weinstein .....	68
II.2.1.3 Synthèse formelle de Snieckus .....	68
II.2.1.4 Synthèse formelle de Danishefsky.....	69
II.2.1.5 Synthèse formelle de Li .....	70
II.2.2 Synthèse de Semmelhack .....	70
II.2.3 Synthèse de Hanaoka.....	72
II.2.4 Synthèse de Kuehne .....	73
II.2.5 Synthèse de Tietze.....	74
II.2.6 Synthèse de Suga et Yoshida.....	76

II.2.7 Synthèse de Stoltz .....	77
II.2.8 Synthèse de Li .....	78
II.2.9 Synthèse de Yang et Liu .....	79
II.2.10 Synthèse de Bubnov .....	80
II.3 SYNTHESES UTILISANT LA DECONNEXION N <sub>9</sub> -C <sub>5</sub> DANS LA FORMATION DU CYCLE B .....	81
II.3.1 Synthèse de Fuchs .....	81
II.3.2 Synthèse de Mariano .....	83
II.3.3 Synthèse de Li par cyclisation d'oxy-Nazarov réductrice .....	85
II.3.4 Synthèse de Jiang .....	86
II.4 AUTRES STRATEGIES DE FORMATION DU CYCLE B .....	87
II.4.1 Synthèse d'Ikeda .....	87
II.4.2 Synthèse formelle de Nagasaka .....	89
II.4.3 Synthèses de Li par réarrangement réductif .....	90
II.4.4 Synthèse de Tu et Zhang .....	93
II.5 SYNTHESES ASYMETRIQUES DE LA CEPHALOTAXINE .....	95
II.5.1 Dédoublment de la céphalotaxine selon Weinreb .....	96
II.5.2 Synthèse et dédoublement de Zhong .....	97
II.5.3 Synthèse et dédoublement de El Bialy .....	97
II.5.4 Synthèse énantiosélective de Mori .....	99
II.5.5 Synthèse énantiosélective d'Ikeda .....	101
II.5.6 Synthèses de Hayes .....	102
II.5.7 Synthèse énantiosélective de Tietze .....	104
II.5.8 Synthèse de Gin .....	105
II.5.9 Synthèse d'Ishibashi .....	108
II.5.10 Synthèse asymétrique de Nagasaka .....	109
II.5.11 Synthèse énantiosélective de Royer .....	110
II.5.12 Synthèse formelle de Dumas et d'Angelo .....	112
II.5.13 Synthèses de Mariano .....	113
II.5.14 Synthèse de Stoltz .....	116
II.5.15 Deuxième synthèse de Hayes .....	118
II.5.16 Synthèse de Tu .....	120
II.5.17 Synthèse de Renaud .....	121
II.5.18 Synthèse formelle de Trost .....	124
II.6 CONCLUSION .....	125
<b>B DESCRIPTION DES TRAVAUX .....</b>	<b>126</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>126</b>
I.1 OBJECTIFS .....	126
I.2 RESULTATS ACQUIS: SYNTHÈSE DU MOTIF PYRROLOBENZAZÉPINE .....	127
I.3 STRATEGIE DE SYNTHÈSE .....	128
<b>II. Chapitre 1: Activation de l'unité ABC de type pyrrolobenzazépine .....</b>	<b>130</b>
II.1 LES TRAVAUX ANTERIEURS DEVELOPPES DANS LE LABORATOIRE .....	131
II.1.1 Tentative d'addition nucléophile sur l'unité énamidonitrile 543 .....	131
II.1.2 Réduction, saponification et tentative de fonctionnalisation de l'énamidonitrile 543 .....	132
II.1.3 Tentatives de fonctionnalisation de l'unité de type énamidonitrile .....	134
II.1.4 Etudes cristallographique et de densité électronique expérimentale de pyrrolobenzazépines .....	135
II.1.4.1 Structures cristallographiques de l'énamidonitrile 543 et de l'énamidonitrile 544 .....	135
II.1.4.2 Densité électronique de déformation de l'énamidonitrile 544 .....	136
II.1.4.3 Charges partielles du composé énamidonitrile 544 .....	139
II.2 PRESENTATION DE LA STRATEGIE .....	140
II.3 Formation des unités de type énamidonitrile et énamidonitrile .....	140
II.4 UTILISATION DES DERIVES ARENE-CHROME TRICARBONYLE EN SYNTHÈSE ORGANIQUE .....	143
II.4.1 Méthodes de préparations des complexes arène-chrome tricarbone .....	145
II.4.2 Résolution des complexes racémiques .....	148
II.4.3 Exemples d'utilisation de complexes arène-chrome en synthèse .....	150
II.5 PREPARATION DES COMPLEXES ARENE-CHROME .....	152
II.5.1 Complexation de l'unité énamidonitrile 544 par un groupe chrome tricarbone .....	155
II.5.2 Préparation des agents de transfert .....	158
II.5.3 Tentatives de fonctionnalisation du complexe d'énamidonitrile-chrome 616 .....	161
II.6 CARACTERISATION DU COMPLEXE 616 PAR ANALYSES CRISTALLOGRAPHIQUES .....	162

II.7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	165
<b>III Chapitre 2: Formation d'un cycle pyrrolobenzazépine .....</b>	<b>167</b>
III.1 STRATEGIES DE FORMATION DU CYCLE D .....	168
III.2 FORMATION DE L'UNITE DE TYPE ENAMIDOESTER 546 .....	170
III.3 OCCURRENCE ET METHODES DE SYNTHÈSE DU MOTIF BENZAZEPINE .....	172
III.3.1 Importance du motif benzazépine dans les molécules bioactives .....	172
III.3.2 Méthodes de construction du motif 3-benzazépine .....	173
III.3.3 Exemples de constructions de motif benzazépine .....	173
III.3.3.1 Exemples de cyclisation (Méthode 1) .....	173
III.3.3.2 Exemples de réarrangement de cycle (Méthode 2) .....	176
III.3.3.3 Exemples d'extension de cycle (Méthode 3) .....	177
III.4 STRATEGIE DEVELOPPEE POUR LA CONSTRUCTION DU MOTIF 3-BENZAZEPINE .....	177
III.4.1 Cyclisation directe de l'imide nitrile 562 .....	178
III.4.2 Solvolysé de la fonction nitrile en ester de méthyle .....	185
III.4.3 Etude de la cyclisation de l'ester de méthyle 657 .....	189
III.4.3 Solvolysé du nitrile 564 en ester d'éthyle 672 .....	191
III.4.5 Tentatives de cyclisation de l'ester d'éthyle .....	194
III.5 TENTATIVES DE FORMATION D'ANALOGUES DE L'UNITE ENAMIDOESTER 544 .....	197
III.5.1 Analogue imide régioisomère du tétracycle 554 .....	197
III.6 HOMOLOGUE INFERIEUR DU TETRACYCLE 554 .....	199
III.7 STRATEGIE PAR REACTION DE HECK .....	201
III.7.1 Généralités .....	202
III.7.2 Génération du catalyseur .....	204
III.7.3 Formation de l'espèce organopalladiée .....	204
III.7.4 Transformation de l'espèce organopalladiée .....	205
III.7.5 Contrôle de la régiosélectivité .....	206
III.7.6 Applications synthétiques .....	207
III.7.6.1 La réaction de Heck pour la synthèse de produits naturels .....	207
III.7.6.2 La réaction de Heck dans la synthèse de la céphalotaxine .....	208
III.7.7 Résultats obtenus dans notre groupe .....	211
III.7.8 Tentatives de couplage de Heck .....	211
III. 8 CONCLUSION .....	216
<b>IV Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>219</b>
<b>C. EXPERIMENTAL SECTION .....</b>	<b>225</b>
<b>I. General information .....</b>	<b>225</b>
I.1 Experimental techniques .....	225
I.2 Spectroscopy and physical characteristics .....	225
<b>II. Experimental procedures and spectroscopic data .....</b>	<b>226</b>

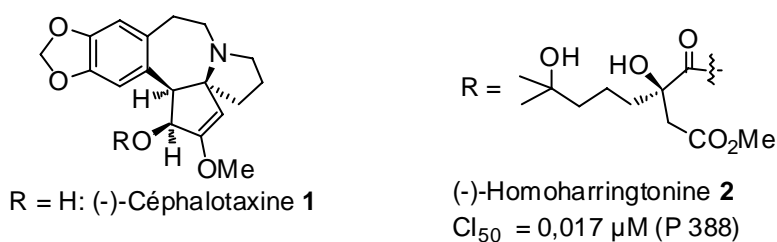
## A. INTRODUCTION

Les produits d'origine végétale constituent 25% des médicaments prescrits et la plupart des médicaments sont dérivés de molécules d'origine végétale. Les plantes sont aujourd'hui la source exclusive de médicaments pour la majorité de la population mondiale et la recherche d'agents anticancéreux de sources végétales a commencé sérieusement dans les années 1950. Plus de 1000 plantes possèdent d'importantes propriétés anticancéreuses, parmi lesquelles se trouvent les *Cephalotaxus*.

### I. Les alcaloïdes de *Cephalotaxus*

#### I.1 Généralités

Depuis maintenant 40 ans des chercheurs se sont intéressés à l'extraction, à la détermination de structure, à la biogenèse, à l'activité biologique de la céphalotaxine **1** et de ses esters, en vue de l'utilisation thérapeutique de ces derniers, et de nombreux chimistes ont bien sûr tenté de les synthétiser.<sup>1</sup> La céphalotaxine **1** (Figure 1) est extraite de conifères de la famille des taxacées. Cette molécule, ainsi que ses esters naturels, les harringtonines, sont des alcaloïdes présents dans les *Cephalotaxus*, des conifères originaires du sud de la Chine. Parmi ces esters, l'homoharringtonine **2** possède de remarquables propriétés antitumorales, notamment antileucémiques (Figure 1). Elle est utilisée pour cette indication en Chine et des études à grande échelle sont réalisées aux Etats Unis.<sup>2</sup> En France, des essais cliniques de Phase II sont en cours.



**Figure 1**



**Figure 2:** Aiguilles et fruits de *Cephalotaxus harringtonia*

<sup>1</sup> H. Abdelkafi, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.*, **2012**, 29, 845-869.

<sup>2</sup> R. G. Powell, *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 516-523.

La céphalotaxine **1** (CET) est le composé le plus abondant (5%) dans la plante. Il est possible d'en extraire jusqu'à 2 kg pour une tonne d'aiguilles sèches. Au vu de l'activité très intéressante de certains de ces esters, de la faible occurrence (8 espèces conduisent à ce produit), de la croissance très lente des arbustes dont elle provient, la CET **1** tout d'abord, et aussi le développement de nouveaux analogues, suscitent depuis la détermination de sa structure exacte en 1969,<sup>3</sup> un grand intérêt chez les chimistes. Sa structure avait été partiellement déterminée par les efforts en particulier de McKay et collaborateurs<sup>4</sup> et finalement a été élucidée par la diffraction des rayons X<sup>3b,5</sup>. La structure de la chaîne latérale et celle de la CET **1**, ainsi que leurs configurations absolues sont des éléments clé pour l'activité anti leucémique.<sup>6</sup>

Bien que le cœur de ces alcaloïdes, à savoir la CET **1**, soit biologiquement inactif, plusieurs membres de cette famille de produits naturels ont montré une activité antileucémique remarquable,<sup>7</sup> particulièrement les dérivés d'ester en C(3) (Figure 1). Par exemple, l'homoharringtonine **2** (HHT) présente une CI<sub>50</sub> de 0,017 µg/mL contre les cellules de leucémie P-388.<sup>8</sup> L'activité de l'HHT **2** a été démontrée par plus de 50 études cliniques, principalement commanditées par l'Institut National contre le Cancer aux Etats-Unis (NCI), et de Chine, d'où sont originaires les *Cephalotaxus*. Plus de 1200 patients ont reçu de l'HHT dans des études cliniques de phase I ou de phase II pour la leucémie. L'HHT **2** a démontré une activité clinique dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) par l'inhibition de la synthèse protéique<sup>9</sup> et mort par apoptose des cellules.<sup>10</sup> De nombreuses études biologiques et cliniques effectuées avec l'HHT **2** d'origine naturelle ont été publiées. La connaissance globale sur la drogue est récapitulée dans des revues, chacune d'elles se rapportant à plus de 100 articles édités sur HHT.<sup>11</sup> L'efficacité décrite dans ces études concerne l'utilisation de l'HHT **2**, employée comme agent anticancéreux seul ou en

3 (a) R.G. Powel, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., I. A. Wolff, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4081-4084. (b) D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, A. L. McGandy, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4085-4086.

4 W. W. Paudler, G. I. Kerley, J. McKay, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2194-2197.

5 (a) S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, R. G. Powell, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1269-1271. (b) S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, G. Germain, J. P. Declercq, R. G. Powell, *J. Org. Chem.*, **1976**, 39, 551-554.

6 (a) K. L. Milolajczak, C. R. Smith Jr., D. J. Weisleder, *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 328-332. (b) X. Ji, F. Zhang, X. Dong, *Acta Pharm. Sin.*, **1983**, 18, 299.

7 C. C. Huang, C. S. Han, X. F. Yue, C. M. Shen, S.W. Wang, F.G. Wu, B. Xu, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1983**, 71, 841-847.

8 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 1689-1690.

9 G. Gürel, G. Blaha, P. B. Moore, T. A. Steitz, *J. Mol. Biol.*, **2009**, 389, 146-156 et références citées.

10 R. Tang, A. M. Faussat, P. Majdak, C. Marzac, S. Dubrulle, Z. Marjanovic, O. Legrand, J.-P. Marie, *Mol. Cancer Ther.*, **2006**, 5, 723-31.

11 A. Quintás-Cardama, J. Cortes, *Expert. Opin. Pharmacother.*, **2008**, 9, 1029-37.

combinaison.<sup>12</sup> Son mécanisme spécifique d'action (voir p 36) et l'absence de la résistance croisée avec d'autres agents utilisés en thérapeutique offre un éventail de thérapies de combinaison avec un effet synergique prometteur. En outre, il a été montré que les malades du cancer qui étaient devenus résistants à d'autres formes de chimiothérapie, par exemple à l'inhibiteur de protéine kinase imatinib (Gleevec®), ont répondu franchement à l'HHT 2, indiquant une possible activité de réversion de la résistance multiple aux drogues (MDR).<sup>13,14,15</sup>

L'HHT hémi-synthétique est entrée dans des études cliniques de phase II pour la LMC en combinaison avec l'imitanib (Gleevec®) de Novartis pour des patients résistants au Gleevec®. Des essais cliniques de phase II/III continuent de montrer les résistances au Gleevec® et l'activité de l'HHT dans ce cas. Ainsi, ces composés ont fait l'objet d'une intense recherche ces 40 dernières années, en particulier en Chine et aux Etats-Unis.<sup>16,17,18,19,20,21</sup> Nous présentons dans cette première partie, une étude bibliographique concernant leur isolement, leur caractérisation ainsi que leur purification avant d'aborder les synthèses de la céphalotaxine 1.

## I.2 Isolement des alcaloïdes de type *Cephalotaxus*

Dès 1954, Wall révélait la présence d'alcaloïdes dans les plantes du genre *Cephalotaxus*.<sup>22</sup> *Cephalotaxus* est le seul genre de la famille *Cephalotaxaceae*; il est composé de dix espèces d'arbres à croissance très lente, la plupart originaire de Chine. Deux de ces espèces, *C. harringtonia* et *C. manii* se retrouvent dans le monde entier entre le 30<sup>ème</sup> et le

12 H. M. Kantarjian, M. Talpaz, T. L. Smith, J. Cortes, F. J. Giles, M. B. Rios, S. Mallard, J. Gajewski, A. Murgo, B. Cheson, S. O'Brien, *J. Clin. Oncol.*, **2000**, *18*, 3513-3520.

13 M. M. Coude, O. Luyckx, M.E. Cariou, O. Maarek, H. Dombret, J. M. Cayuela, D. Rea, *Br. J. Haematol.*, **2012**, *157*, 407-10.

14 H. Labussière, S. Hayette, I. Tignaud, M. Michallet, F.-E. Nicolini, *Bull. Cancer*, **2007**, *94*, 863-9.

15 A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, *Cancer*, **2009**, 5382-5392.

16 C. R. Smith Jr., K. L. Mikolajczak, R. G. Powell, in *Medicinal Chemistry - Anticancer Agents Based on Natural Products Models*, J. M. Cassady, J. D. Douros, Ed., *Academic Press: New York, USA*, **1980**, *16*, 391-416.

17 L. Huang, Z. Xue, in *The Alkaloids - Chemistry and Pharmacology*, F. M. Manske, Ed. *Academic Press: New York, USA*, **1984**, *23*, pp 157-226.

18 T. Hudlicky, L. D. Kwart, J. W. Reed. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, S. W. Pelletier, Ed. John Wiley & Sons: *New York - USA*, **1987**, *5*, 639-690.

19 W. Tang, G. Eisenbrand, in *Chinese Drugs of Plant Origin, Chemistry, Pharmacology, and Use in Traditional and Modern Medicine*, Springer-Verlag: Berlin, Germany, **1992**, pp 281-306.

20 M. A. Miah Jal, T. Hudlicky, Reed, J. W. in *The Alkaloids*: F. M. Manske, Ed. *Academic Press: New York, USA*, **1998**, *51*, pp 199-269.

21 H. Yang, M. Sun, S. Zhao, M. Zhu, Y. Xie, C. Niu, C. Li, *J. Org. Chem.*, **2012**, en ligne le 18 décembre 2012, DOI: 10.1021/jo302203g.

22 (a) Wall, M. E.; Eddy, C. R.; Willaman, J. J.; Correll, D. S.; Schubert, B. G.; Gentry, H. S. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **1954**, *43*, 503-505. (b) T. Kariyone, M. Takahashi, A. Nitta, Y. Tsunehisa, Z. Yakugaku, *J. Pharm. Soc., Japan*. **1956**, *76*, 611. *Chem. Abstr.*, **1956**, *50*, 71321. (c) I. H. Y. Hsu, T.Y. Zazhi, J. Taiwan, *Pharm. Assoc.*, **1957**, *9*, 5; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 41795.

40<sup>ème</sup> parallèle, en Chine, au Japon, aux Etats-Unis et aussi en Argentine et en Uruguay. Les huit autres espèces, *C. fortunei*, *C. hainanensis*, *C. wilsoniana*, *C. oliveiri*, *C. lanceolata* et *C. sinensis* se rencontrent exclusivement en Chine. Certaines espèces peuvent se diviser en un petit nombre de variétés. Ces plantes qui se présentent sous la forme d'arbustes appartiennent à l'ordre des Conifères et affectionnent particulièrement les régions d'altitude moyenne (800-2000 mètres) à fort taux d'humidité.<sup>23,24</sup>

### **I.2.1 Isolement de la céphalotaxine**

Les expériences suggérant la présence d'alcaloïdes des espèces de *Cephalotaxus* ont été décrites dans les années 1950, encore sans complément d'investigation chimique.<sup>22</sup>

En 1963, Paudler et collaborateurs ont étudié plus particulièrement l'extraction et la caractérisation des alcaloïdes de *Cephalotaxus fortunei*, connu sous le nom de prunier de Chine, et de *C. harringtonia*, aussi appelé prunier du Japon ou pin « queue de vache ».<sup>4</sup> Ces alcaloïdes se retrouvent dans différentes parties de la plante dont les aiguilles, l'écorce, les tiges, les racines et les graines. Deux procédures d'extraction des alcaloïdes de *Cephalotaxus* sont utilisées: la première consiste à piler la plante dans l'éthanol puis à acidifier l'extrait alcoolique concentré afin de séparer les composés non-alcaloïdiques par extraction au chloroforme. Le résidu aqueux est alors rendu basique puis extrait au chloroforme. Les alcaloïdes peuvent aussi être obtenus par extraction avec une solution d'acide chlorhydrique dilue suivie d'une élution au chloroforme sur une colonne de résine, ce qui a l'avantage d'éviter la formation d'émulsions. Les constituants du mélange brut d'alcaloïdes peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice ou sur alumine. Ainsi, Paudler obtient à partir des feuilles et des tiges de *C. harringtonia* var. *drupacea* et *C. fortunei* des extraits d'alcaloïdes bruts,<sup>4</sup> représentant respectivement 0,35 et 0,39% de la masse du végétal pilé. Il isole majoritairement (50 à 54% du brut) un solide blanc cristallin qu'il nomme céphalotaxine.

### **I.2.2 Isolement des esters de la céphalotaxine**

Des études ultérieures portant sur l'extraction et la séparation d'alcaloïdes de *C. harringtonia* var. *harringtonia* ont conduit à l'isolement de quatre nouveaux alcaloïdes

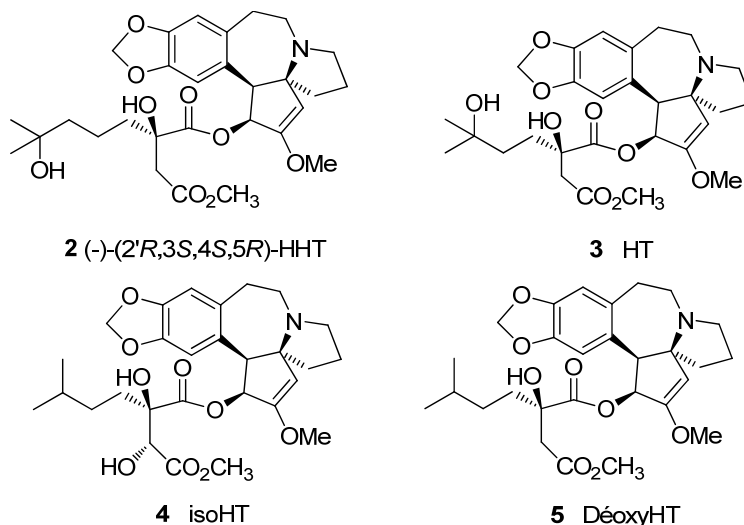
---

23 W. Cheng, L. Fu, C. Chao, in *Flora Republicae Popularis Sinicae.*, **1978**, 7, 463.

24 Y. H. Chen, G. Huang, *Zhongcaoyao Tongxun*, **1977**, 254.



biologiquement actifs: l'homoharringtonine (HHT) **2**, l'harringtonine (HT) **3**, l'isoharringtonine (isoHT) **4**,<sup>25</sup> et la déoxyharringtonine (déoxyHT) **5**<sup>26</sup> (Figure 3).



**Figure 3**

Le procédé d'obtention des esters actifs **2-4** consiste en une succession d'extractions et de passage des alcaloïdes soit dans la phase aqueuse par acidification qui fait passer uniquement les alcaloïdes sous forme de sels solubles dans l'eau soit dans la phase organique après retour à pH basique. Plusieurs purifications chromatographiques sont nécessaires pour isoler les esters actifs.

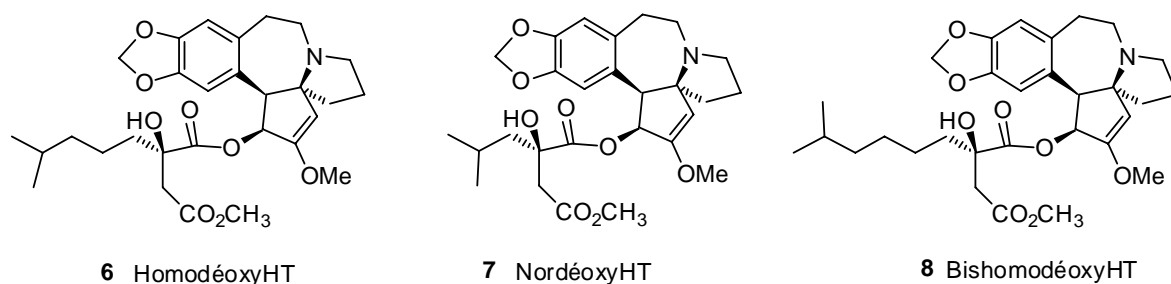
Plus récemment, l'équipe de Takano a isolé en plus faible quantité et caractérisé de nouveaux esters de la céphalotaxine **1** présents dans les feuilles et les tiges de *C. harringtonia* var. *drupacea*.<sup>27</sup> Parmi les composés décrits, on trouve des molécules couplées avec des chaînes latérales portant une fonction ester comme dans l'homodéoxyharringtonine (HomodéoxyHT ou déoxyHHT) **6**, préalablement isolée de cultures cellulaires de *C. harringtonia*,<sup>28</sup> accompagnée de la nordéoxyharringtonine (NordéoxyHT) **7** et de la bishomodéoxy-harringtonine (BishomodéoxyHT) **8** (Figure 4). Ces sept composés **2-8** sont des esters de la céphalotaxine **1**, possédant tous son noyau pentacyclique couplé à différentes chaînes latérales dérivant de l'acide (*R*)-citramalique.

25 R. G. Powell, S. P. Rogovin, C. R. Smith. Jr., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, **1974**, *13*, 129-132.

26 K. L. Mikolajczak, R. G. Powell, C. R. Smith Jr., *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 1995-2001.

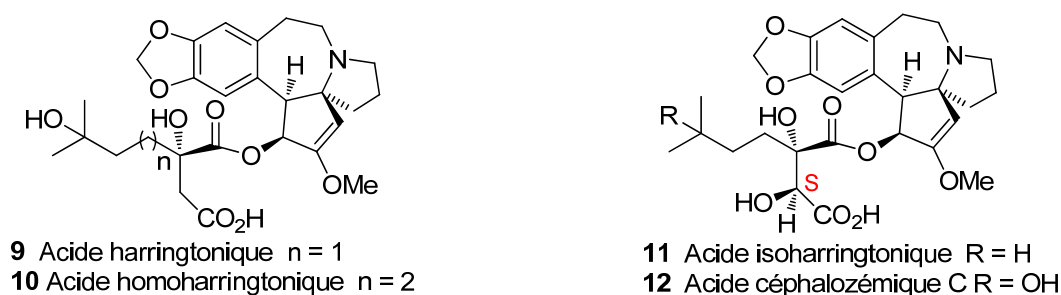
27 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 965-967.

28 N. E. Delfel, G. A. Rothfus, *Phytochemistry*, **1977**, *16*, 1595-1598.



**Figure 4**

On trouve également des molécules couplées avec des chaînes latérales portant une fonction acide libre (Figure 5).



**Figure 5**

Des quatre acides isolés,<sup>29</sup> deux sont nouveaux, la 5'-des-*O*-méthylharringtonine **9** (acide harringtonique) et la 3'-*S*-hydroxy-5'-des-*O*-méthylharringtonine **12** (acide céphalozémique C) alors que la 5'-des-*O*-méthylhomoharringtonine **10** (acide homoharringtonique) avait été identifiée comme métabolite de l'HHT **2** chez le rat et le lapin<sup>30</sup> et la 5'-des-*O*-méthylisoharringtonine **11** (acide isoharringtonique) avait été isolée de *C. hainensis*.<sup>31</sup>

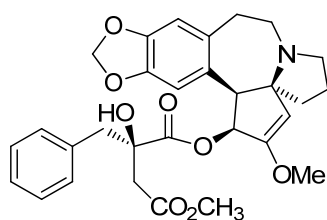
D'autres possèdent une fonction ester et un noyau aromatique, comme dans la l'homonéoharringtonine **14** et la 3'-*S*-hydroxyneoharringtonine **15**.<sup>32</sup> Leurs structures ont été établies par spectroscopie, notamment par RMN 2D et par dichroïsme circulaire (DC) (Figure 6). Certains de ces esters possèdent des activités biologiques comparables à celles des quatre premiers esters isolés (Tableau 1) mais ils sont disponibles en quantités bien plus faibles dans la plante.

29 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Phytochemistry*, **1996**, 43, 299-303.

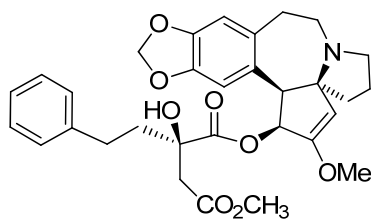
30 Y. Y. Cui, M. Z. Wang, *Yaoxue Xuebao (Acta. Pharm. Sinica)*, **1991**, 26, 274. *Chem. Abstr.*, 115, 21579d.

31 Z. Xue, L. Xu, D. Chen, L. Huang, *Acta. Pharm. Sinica.*, **1981**, 16, 752.

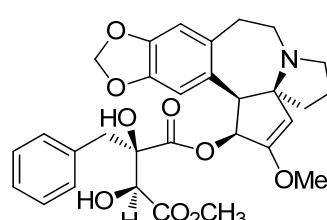
32 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Yanagi, K. Takeya, H. Itokawa. *Phytochemistry*, **1997**, 44, 735-738.



### 13 Néoharringtonine



## 14 Homonéoharringtonine



### 15 3'S-Hydroxyneoharringtonine

**Figure 6**

**Tableau 1: Activités in vivo de dérivés de la céphalotaxine 13-15 contre la leucémie murine P388<sup>32</sup>**

Composés	CI <sub>50</sub> µg/mL contre P388
HT	0,032
HHT	0,017
NéoHT <b>13</b>	0,28
HomonéoHT <b>14</b>	0,19
3'S-OHnéoHT <b>15</b>	0,012

En 1969, la découverte par Powell de l'activité antitumorale de l'harringtonine **3**, isolée de *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* contre les leucémies L1210 et P388 chez la Souris (1 mg/kg)<sup>3a</sup> a stimulé la recherche d'autres alcaloïdes de *Cephalotaxus*. En 1972, celle des quatre principaux esters **2-5** isolés de *C. harringtonia* K. Koch var. *harringtonia* est reportée et l'HHT **2** est la plus active (1 mg/kg).<sup>33</sup> Cette recherche a été facilitée par le développement d'une méthode d'analyse quantitative des extraits alcaloïdiques bruts par chromatographie en phase gazeuse mise au point par Powell.<sup>34</sup> Ainsi, des études systématiques ont été conduites sur six des dix espèces du genre *Cephalotaxus*: *C. fortunei*, *C. hainanensis*, *C. harringtonia*, *C. wilsoniana*, *C. oliveiri* et *C. sinensis*.

En 2000 Kobayashi<sup>35</sup> et son équipe ont isolé dans les feuilles de *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* de nouveaux alcaloïdes cytotoxiques, dont les céphalezomines C-F (**16-19**) qui sont des esters de la céphalotaxine (Figure 7), accompagnés de 7 alcaloïdes connus: les esters HT **3**, isoHT **4**, déoxyHT **5**, homodéoxyHT **6**, la CET **1**, et des alcaloïdes apparentés à la céphalotaxine : déméthylCET **23**,<sup>36</sup> 11-hydroxyCET **26**<sup>3a,37</sup> et drupacine **27**<sup>3a,37</sup> (Figure 8) et certains de leurs esters (Figure 9). Leur structure et leur stéréochimie ont été élucidées par des données spectroscopiques, de dichroïsme circulaire et de diffraction des

33 R. G. Powell, D. Weisleder, Smith, Jr, R. Cecil, *J. Pharm. Scinica.*, **1972**, *61*, 1227-1230.

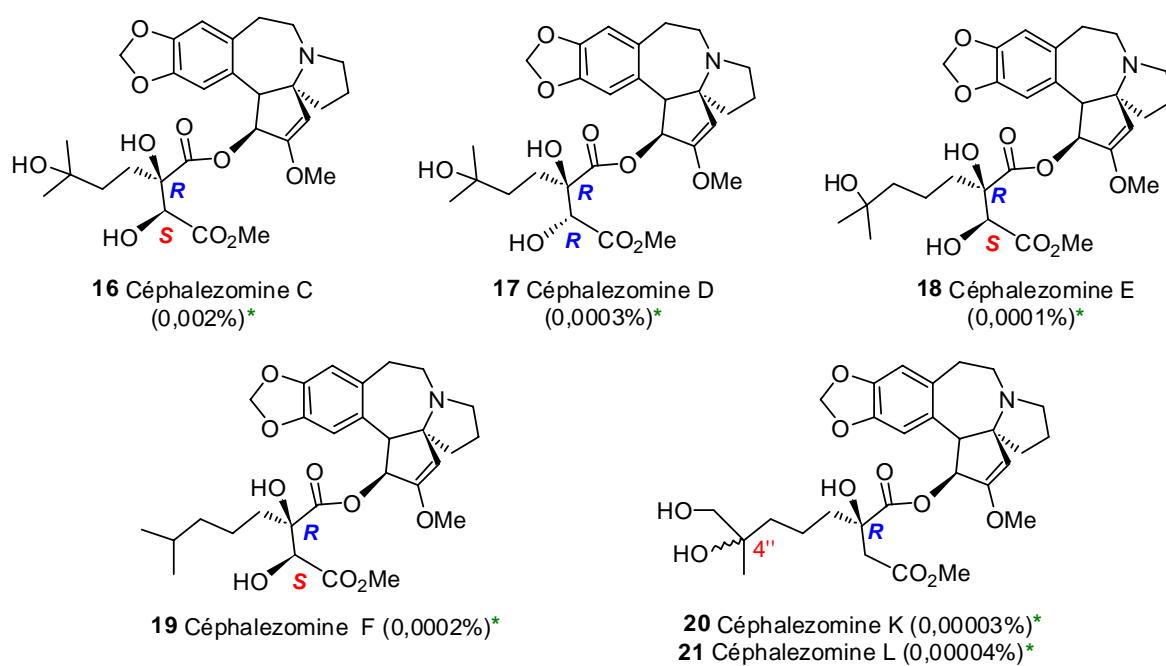
34 G. F. Spencer, R. D. Plattner, R. G. Powell, *J. Chromatogr.*, **1976**, 335-341.

35 H. Morita, M. Arisaka, N. Yoshida, J.'i. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2929-2934.

36 W. W. Paulder; J. McKay, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2110-2112.

37 R. G. Powell, R. V. Madrigal, C. R. Smith Jr. K. L. Mikolajczak, *J. Org. Chem.*, **1974**, *12*, 676-680.

rayons X. Parmi les nouveaux alcaloïdes de *Cephalotaxus* ayant un squelette de type céphalotaxine avec différentes chaînes latérales en C-3, la céphalezomine D **17** est le premier alcaloïde possédant la configuration absolue (2'R,3'R). Dans cette étude, l'équipe de Kobayashi décrit également la cytotoxicité de ces nouveaux alcaloïdes (Tableau 7, p 58). Deux ans plus tard, Kobayashi et Morita<sup>38</sup> ont décrit l'isolement de cinq nouveaux alcaloïdes, les céphalezomines G-L à partir des feuilles de *C. harringtonia* var. *harringtonia* (Sapporo, Japon) dont les céphalezomines K **20** et L **21** sont des esters de la céphalotaxine épimères en C4' (Figure 7).



\*: Rendement à partir de de *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*, *C. hainanensis* ou *C. fortunei*

**Figure 7**

### I.2.3 Alcaloïdes apparentés à la céphalotaxine

Parmi les alcaloïdes dérivant de la céphalotaxine **1**, des composés présentant des variations sur le cycle D comme la céphalotaxinone **22**, la déméthylcéphalotaxine **23**, l'acétylcéphalotaxine **24**, et sur le cycle C comme le céphalotaxinamide **25**, ainsi que des composés oxygénés présentant des variations sur le cycle B comme la 11-hydroxycéphalotaxine **26**, ou des composés possédant un pont oxygéné entre les cycles B et D comme la drupacine **27** ont été décrits (Figure 8).<sup>37</sup> La 11-hydroxycéphalotaxine **26** est convertie en drupacine **27** en milieu acide.<sup>37</sup>

38 H. Morita, M. Yoshida, J.'i. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5489-5495.

La configuration absolue des céphalezomines G **28** et H **29** décrites par Kobayashi et Morita<sup>38</sup> à partir des feuilles de *C. harringtonia* var. *harringtonia* a été déterminée par DC comme étant 2*S*,3*R* pour la céphalezomine G **28** et 2*R*,3*R* pour la céphalezomine H **29**. Cependant, la structure de la céphalezomine H **29**, attribuée initialement comme un diol *trans*, a été révisée en diol *syn*-β,β après une synthèse totale (Figure 8).<sup>39</sup> Les *N*-oxydes de céphalotaxine, céphalotaxine α-*N*-oxyde **31**, céphalotaxine β-*N*-oxyde **32** et 11-β hydroxycéphalotaxine β-*N*-oxyde **33**, ont été identifiés et caractérisés dans l'extrait « acétate d'éthyle » de graines de *C. fortunei* par Jossang et collaborateurs en 2001 (Figure 8).<sup>40</sup> La configuration absolue de l'isocéphalotaxine **30** isolée au cours de ce travail reste inconnue. Ces alcaloïdes montrent une faible cytotoxicité contre les cellules KB avec des valeurs de CI<sub>50</sub> de 30, 14, 31 et 15 µg/mL respectivement.<sup>40</sup> La desméthylcéphalotaxinone **35** a été isolée de *Cephalotaxus harringtonia* (Forbes) K. Koch var. *harringtonia* cv. *Fastigiata*. Sa structure a été démontrée par hémisynthèse à partir de la céphalotaxine **1** via la céphalotaxinone **22** qui a été méthylée et confirmée comme un métabolite naturel, et un intermédiaire de biosynthèse.<sup>41</sup> La 4-hydroxycéphalotaxine **36** découverte en 1969<sup>3a</sup> est un autre constituant mineur isolée de l'extrait éthanolique de *Cephalotaxus fortunei* Hook f.<sup>42</sup> puis de *Cephalotaxus koreana* Nakai.<sup>43</sup> Parmi les nouveaux alcaloïdes mineurs isolés de l'écorce de *Cephalotaxus hainanensis* Li (en plus des onze alcaloïdes connus), quatre analogues de la céphalotaxine **1** ont été identifiés : la céphalotaxinone **22**, la (+)-acétylcéphalotaxine **24**, la céphalotaxinamide **25** et la déméthylnéodrupacine **37** qui présentent un pont éther entre les carbones 11 et 3,<sup>44</sup> alors que la drupracine **27** possède un pont éther entre les carbones 11 et 2. De façon surprenante, la (-)-acétylcéphalotaxine **38** a été obtenue par hémisynthèse (acétylation de la (-)-céphalotaxine) par Mikolajczak, alors que c'est son énantiomère **24** qui est isolé dans la plante.<sup>33</sup> La (-)-épécéphalotaxine **39** est un métabolite mineur de *C. fortunei* Hook f. accompagnant la CET **1** (50-54% du total des alcaloïdes), la céphalotaxinone **22**, la (+)-acétylCET **24**, la déméthylCET **23**, l'HT **3** et l'HHT**2**.<sup>45</sup> Enfin, l'hainanensine **40**, isolée à partir de *C. hainanensis* et *C. fortunei* (Figure 8), possède un squelette unique de type céphalotaxine réarrangé.<sup>46</sup>

39 T. Taniguchi, S'i. Yokoyama, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7592–7594.

40 M. Bocar, A. Jossang, B. Bodo, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 152-154.

41 R. G. Powell, K. L. Mikolajczak, *Phytochemistry*, **1973**, *12*, 2987-2991.

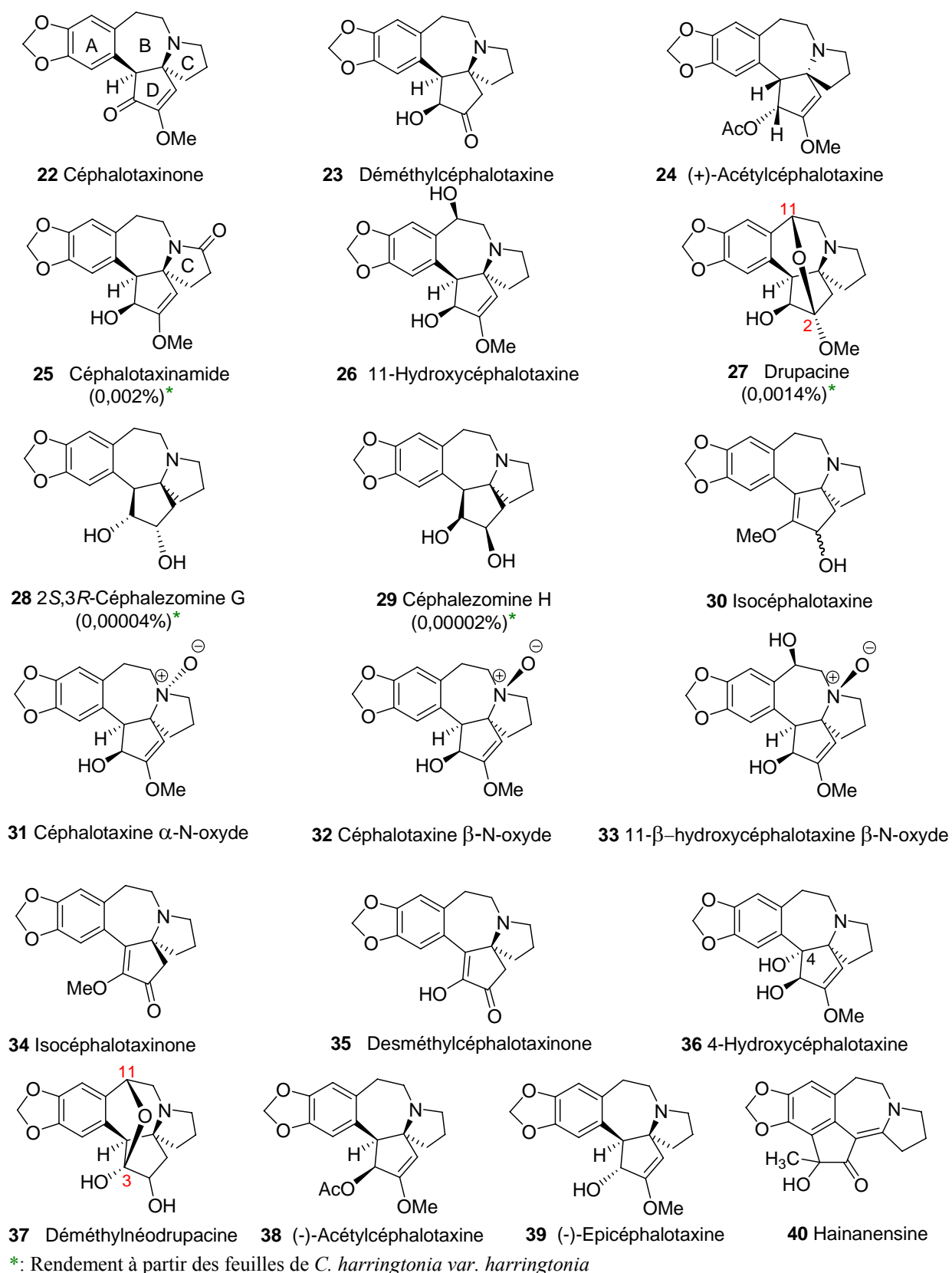
42 G.-E. Ma, G.-Q. Sun, M. A. El Sohly, C. E. Turner, *J. Nat. Prod.*, **1982**, *45*, 585-589.

43 K. D. Yoon, Y.-W. Chin, J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2010**, *31*, 495-496.

44 X. Zhi, X. Lizhen, C. Dihua, H. Liang, *Yaoxue Xuebao (Acta. Pharm. Sinica)*, **1981**, *10*, 274.

45 W. Yin, *Linchan Huaxue Yu Gongye*, **1986**, *6*, 36. *Chem Abstr.*, 105, 222807u.

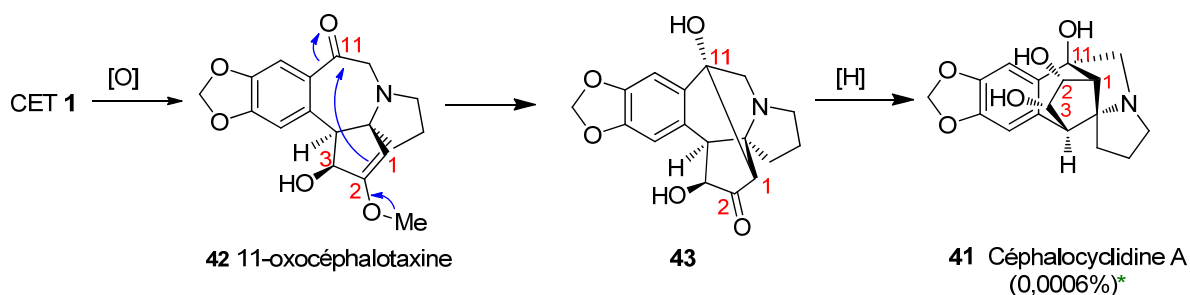
46 N. J. Sun, X. T. Liang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **1981**, *16*, 24-26, *Chem. Abstr.*, **1981**, *95*, 175622t



**Figure 8**

Un nouvel alcaloïde, la céphalocyclidin A **41** possédant un squelette réarrangé dérivé de la céphalotaxine, a été isolé à partir de ses fruits avec un squelette pentacyclique fusionné

sans précédent et six centres asymétriques contigus.<sup>47</sup> Il pourrait être dérivé biogénétiquement par formation de la liaison C1-C11 de **43** par une réaction d'aldolisation intramoléculaire de l'intermédiaire putatif 11-oxocéphalotaxine **42** suivie d'une réduction (Schéma 1). La cytotoxicité (CI<sub>50</sub>) *in vitro* de la céphalocyclidine A **41** contre les cellules de lymphome murin L1210 et les cellules de carcinome épidermoïde humain KB est de 0,85 et 0,80 µg/mL respectivement.



\*: Rendement à partir des feuilles de *C. harringtonia* var. *nana*

**Schéma 1**

### I.2.4 Esters apparentés aux harringtonines

Le premier ester apparenté aux harringtonines possédant un pont oxygéné entre C11 et C3, la drupangtonine **44**, a été isolée en 1996 de *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea*.<sup>8</sup> Plus récemment, de nouveaux alcaloïdes ont été isolés de *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*, dont certains comme la céphalezomine A **45** et la céphalozémine B **46** ont une activité anticancéreuse analogue à celle de l'homoharringtonine **2**.<sup>35</sup>

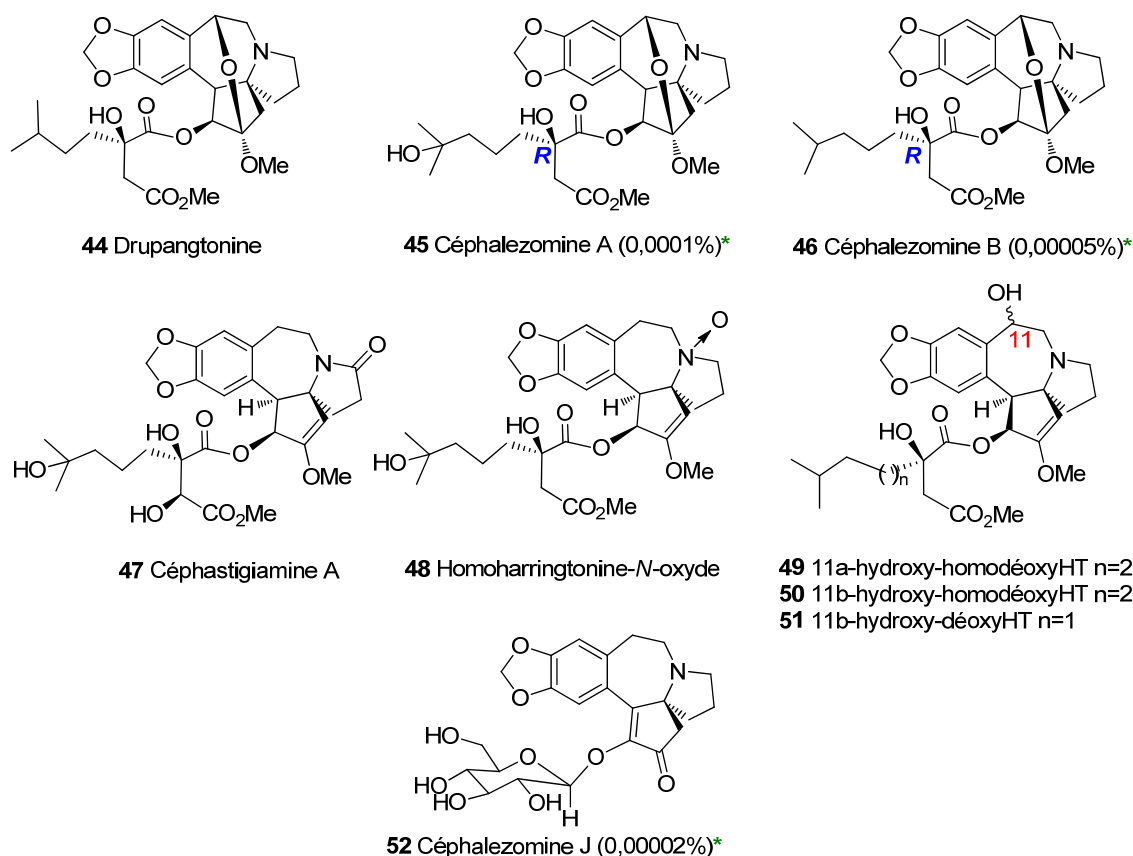
La céphalezomine J **52** isolée de feuilles de *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* est l'unique ester possédant une chaîne latérale de type sucre (D-glucose).<sup>38</sup>

Morita et collaborateurs ont isolé un nouvel alcaloïde de *Cephalotaxus*, le céphastigiamide A **47**,<sup>48</sup> accompagné des alcaloïdes connus tels que la CET **1**, la céphalotaxinamide **25**, l'homodéoxyHT **6**, l'HHT-*N*-oxyde **48**, et le bis-céphalezomine A **54** qui ont été isolés à partir des feuilles de *Cephalotaxus harringtonia* forma *fastigiata* (Figure 9 et 10). Quatre nouveaux alcaloïdes oxygénés ont été caractérisés de *C. harringtonia* var. *drupacea* par Takano et al.,<sup>49</sup> la 11 $\alpha$ -hydroxy-homodéoxyharringtonine **49**, la 11 $\beta$ -hydroxy-homodéoxyharringtonine **50** et la 11 $\beta$ -hydroxy-déoxyharringtonine **51**.

47 J.-i. Kobayashi, M. Yoshinaga, N. Yoshida, M. Shiro, H. Morita, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2283-2286.

48 H. Morita, Y. Nagahura, T. Hosoya, W. Ekasari, A. Widyawaruyanti, K. Mori-Yasumoto, S. Sekita, Y. Hirasawa, *Heterocycles*, **2010**, 81, 441-450.

49 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1192-95.



\*: Rendement à partir des feuilles de *C. harringtonia* var. *nana*

**Figure 9**

### I.2.5 Les dimères du genre *Cephalotaxus*

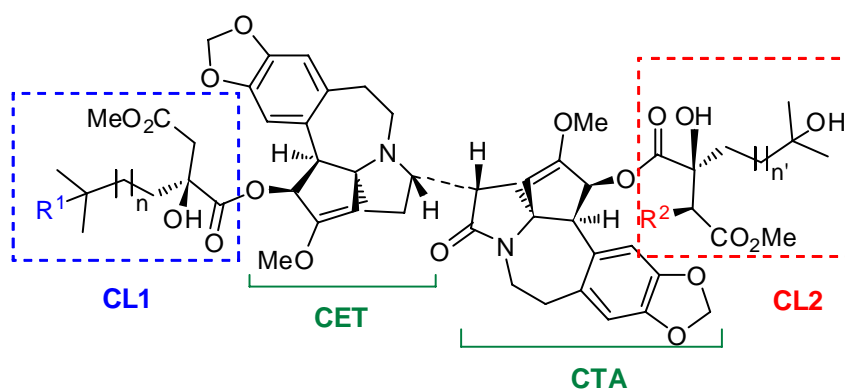
Le premier alcaloïde dimère *Cephalotaxus*, la céphalotaxidine **53** a été isolée de *C. harringtonia* var. *drupacea* par Takano et al.<sup>50</sup> C'est un dimère de l'HHT **2** avec une valeur de la  $CI_{50}$  de 1,8  $\mu\text{g/mL}$  contre les cellules de la leucémie P-388. Plus récemment, Kobayashi et ses collègues ont isolé cinq nouveaux alcaloïdes dimères de *C. harringtonia* var. *nana*, surtout hétérodimères, nommés bis-céphalezomines A-E **54-58** (Figure 10).<sup>51</sup>

Les alcaloïdes qui constituent les dimères (HHT, HT, céphalezomine A et déoxyHT) montrent une puissante activité cytotoxique alors que la cytotoxicité des dimères contre les cellules de lymphome murin L1210 est relativement faible, avec des valeurs de  $CI_{50}$  de 1,9 à 3,7  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>51a</sup>

50 I. Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7053-7054.

51 M. Yoshinaga, H. Morita, T. Dota, J.'i. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7861-7868.



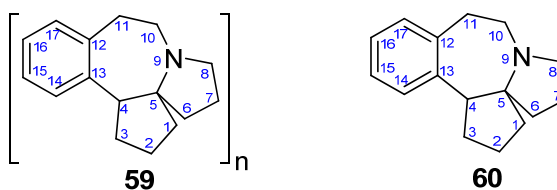


			CL1- CET- CTA-CL2
53 Céphalotaxidine: $n = n' = 1$ ,	$R^1 = OH, R^2 = H$		HHT- CET- CTA - HHT
54 Bis-céphalezomine A: $n = 2, n' = 1$ ,	$R^1 = OH, R^2 = H$		HHT- CET- CTA - HT
55 Bis-céphalezomine B: $n = 1, n' = 2$ ,	$R^1 = OH, R^2 = H$		HT- CET- CTA- HHT
56 Bis-céphalezomine C: $n = n' = 1$ ,	$R^1 = OH, R^2 = H$		HT- CET- CTA- HT
57 Bis-céphalezomine D: $n = 2, n' = 1$ ,	$R^1 = OH, R^2 = OH$		HHT- CET- CTA- isoHT
58 Bis-céphalezomine E: $n = 1, n' = 1$ ,	$R^1 = H, R^2 = H$		déoxyHT- CET- CTA- HT

CET : céphalotaxine, CTA : céphalotaxinamide, CL chaîne latérale.

**Figure 10**

En conclusion, les céphalotaxanes **59** sont des alcaloïdes particuliers extraits de la famille *Cephalotaxaceae* qui présentent une formule générale dérivée du squelette céphalotaxane **60** (Figure 11). Le terme céphalotaxane se réfère à des composés ou des sels qui ont un squelette de base où  $n$  est égal à 1 ou 2 (avec deux unités identiques ou différentes liées par une liaison simple), qui peut contenir divers substituant oxygénés (des éthers aliphatique ou aromatiques, des alcools libres ou estérifiés, des énols substitués ou libres et ou des phénols, etc....



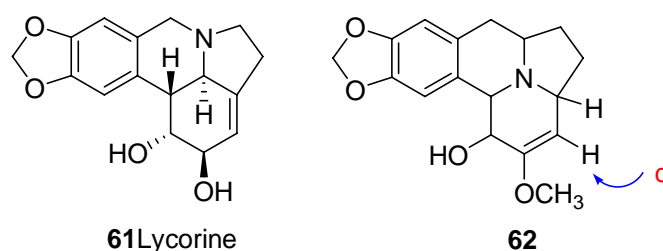
**Figure 11: Le squelette céphalotaxane**

### I.3 Structure des alcaloïdes de type *Cephalotaxus*

#### I.3.1 Structure de la céphalotaxine

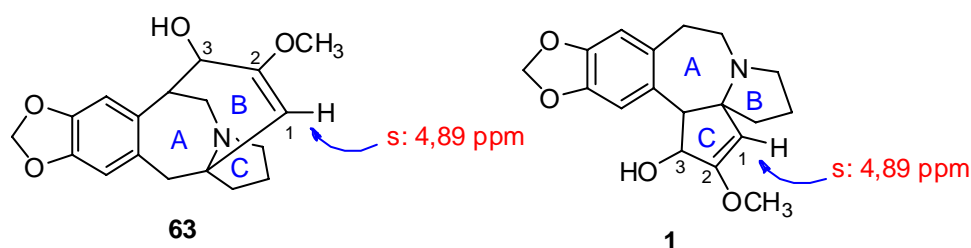
La céphalotaxine **1** est un solide blanc cristallin (point de fusion = 135-136 °C), elle est modérément basique ( $pK_a = 8,95$  dans EtOH 95%), et est optiquement active et lévogyre :  $-204^\circ$  ( $[\alpha]_D^{25}$  c 1,8  $CHCl_3$ ).<sup>4</sup>

Dès 1963, Paudler a entrepris d'élucider la structure de cet alcaloïde par combinaison de données spectrométriques (ultra-violet, infra-rouge et résonance magnétique nucléaire du proton), chimiques et par comparaison avec les données spectroscopiques de la lycorine **61**. Ses études le conduisent à la formule brute  $C_{18}H_{21}NO_4$  et à la présence d'une double liaison  $C=C-OMe$  (bande à  $1653\text{ cm}^{-1}$ ), d'un groupement méthylènedioxy (bandes à  $1037$  et  $931\text{ cm}^{-1}$ ), d'une fonction hydroxyle secondaire (bande à  $3500\text{ cm}^{-1}$ ) et d'un noyau aromatique tétrasubstitué. A l'aide de ces informations, McKay a proposé en 1966 dans sa thèse de doctorat la formule **62** (Figure 12).<sup>52</sup>



**Figure 12**

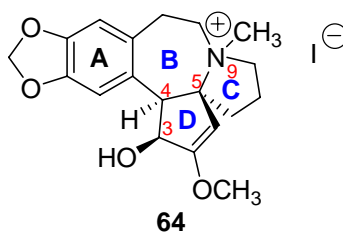
En 1969, Powell et collaborateurs notent que dans la structure **62**, le proton oléfinique devrait apparaître sous la forme d'un doublet alors que le spectre RMN du proton de la céphalotaxine montre un singlet à un déplacement de  $4,89\text{ ppm}$ . Ainsi, ils reconsidèrent la structure **62** et proposent les structures **63** et **1** dans lesquelles la double liaison  $C=C$  est adjacente à un centre tétrasubstitué (Figure 13) et le carbone C3 est lié soit à C11 (74) soit à C4 (1).



**Figure 13**

La même année, Abraham a confirmé la structure **1** par analyse cristallographique de l'iodométhylate de céphalotaxine **64**, obtenu sous forme de cristaux monocliniques (Figure 14).<sup>3b</sup> Le système cyclique comporte un cycle à 7 chaînes (B) fusionné à deux cycles à cinq chaînons (C et D).

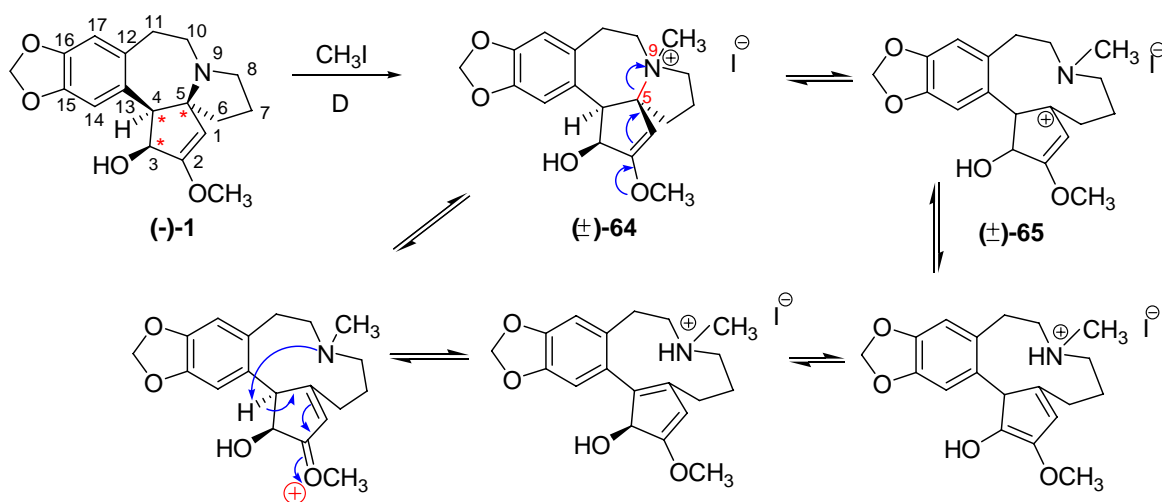
<sup>52</sup> J. McKay, *PhD. Thesis*, **1966**, Ohio Univ., Athens, USA.



**Figure 14**

Abraham a remarqué que les cristaux **64** se présentent sous la forme d'un racémate, alors que la céphalotaxine naturelle de départ est optiquement active. La racémisation d'une molécule chirale comportant trois centres asymétriques n'est pas courante mais peut-être expliquée par la rupture de la liaison C<sub>5</sub>-N<sub>9</sub>, qui peut se produire lors de la solubilisation à chaud dans le méthanol de la céphalotaxine **1**, alors la rupture de cette liaison conduit au carbocation **65**. L'équilibre qui s'établit entre l'iodométhylate **64** et les différentes formes ouvertes macrocycliques de type **65** conduits à la racémisation du produit **64** (Schéma 2).

On peut mentionner à ce propos l'isolement de céphalotaxine naturelle partiellement racémisée (ee ~ 85 %) dans certains plants de *C. fortunei* provenant de la province de Fujian en Chine.<sup>53</sup> La stéréochimie de la céphalotaxine **1**, qui possède 3 centres asymétriques contigus en C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>, a été déterminée par diffraction des rayons X sur le *para*-bromobenzoate de céphalotaxine **66** (recristallisé dans l'éther sans chauffage) qui a révélé la configuration absolue (3*S*,4*S*,5*R*)<sup>54</sup> pour les trois atomes de carbone contigus (Figure 15).

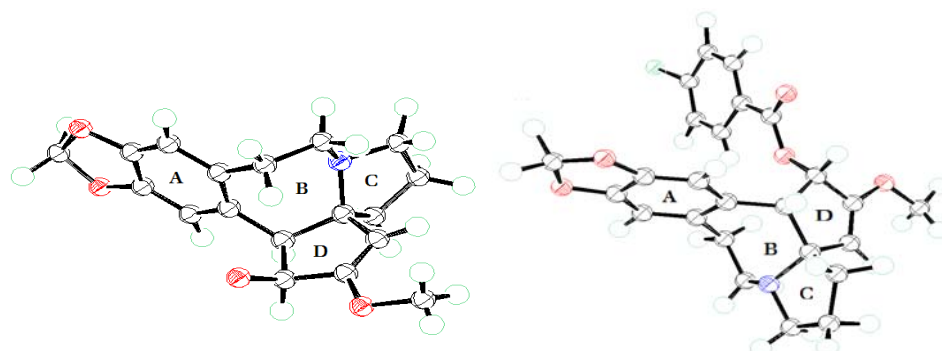


**Schéma 2: Mécanisme de racémisation de la céphalotaxine**

53 W. Huang, Y. X. Li, Pan. *Sci. Sin.*, (Engl. Ed.), **1980**, 23, 835.

54 S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, R. G. Powell, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1269-1271.

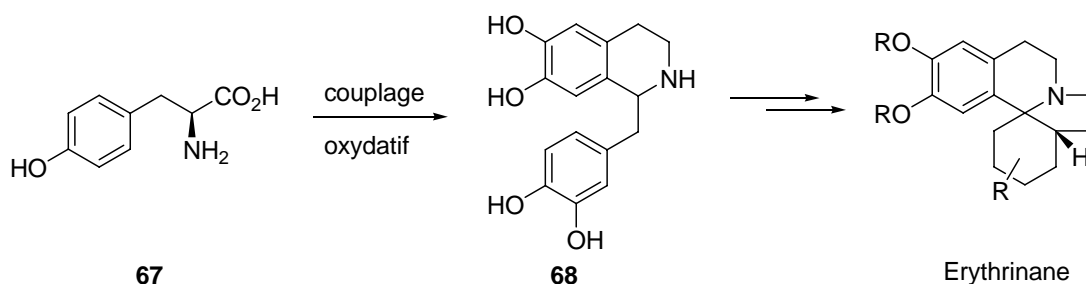
Finalement, des études cristallographiques ultérieures, également menées par Powell, ont permis d'obtenir la structure moléculaire de la CET **1** et ont confirmé la configuration absolue établie auparavant (Figure 15).<sup>55</sup>



Céphalotaxine **1** *p*-Bromobenzoate de céphalotaxine **66**  
**Figure 15:** Structures cristallographiques de la céphalotaxine et du para bromobenzoate de céphalotaxine.

### I.3.2 Biogénèse des alcaloïdes de type cephalotaxus

La présence d'alcaloïdes de type *Homoérythrina* dans les plantes du genre *Cephalotaxus* suggère une voie biosynthétique commune aux deux séries. Les travaux de Barton avaient établi que les alcaloïdes de type *Erythrina* proviennent d'un précurseur de type 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **68**, lui même étant probablement issu de deux molécules de tyrosine **68** (Schéma 3).<sup>56</sup>



**Schéma 3**

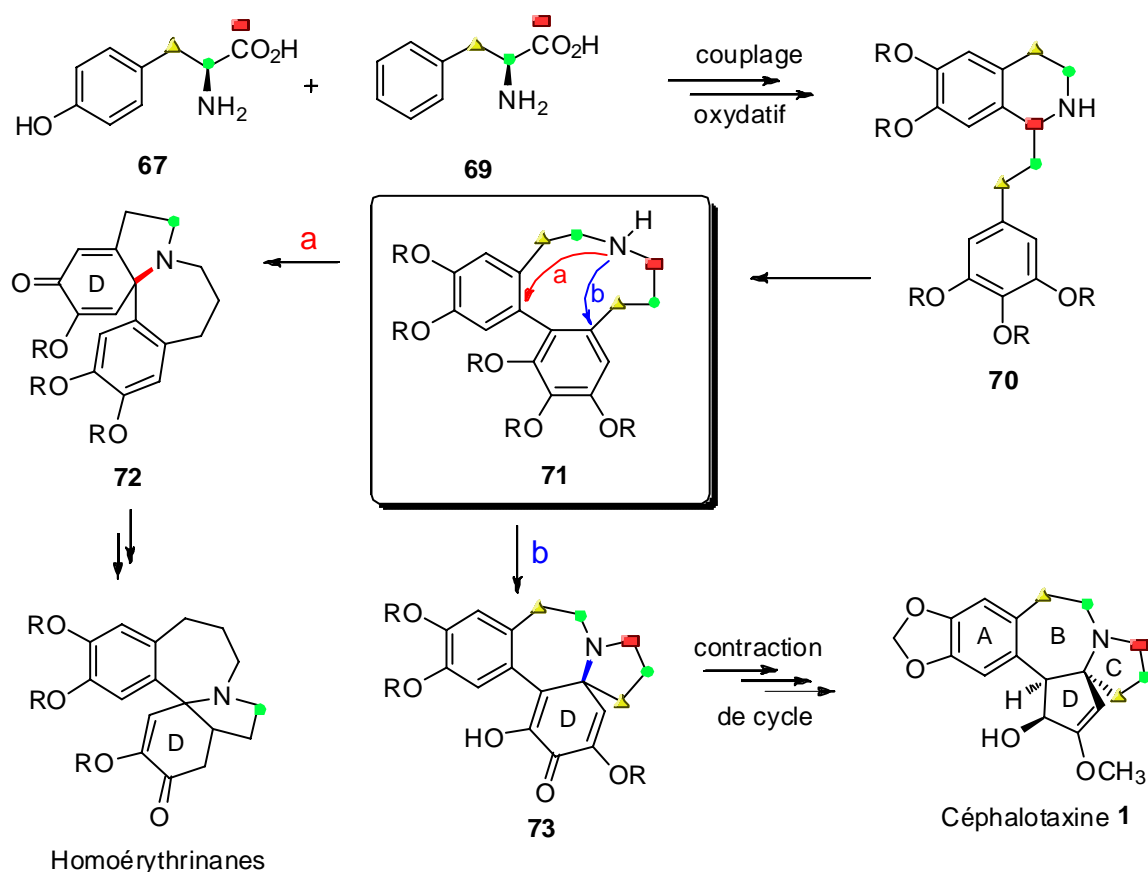
Fitzgerald a étendu ce concept aux alcaloïdes de type *Homoérythrina* évoquant, cette fois-ci, un intermédiaire de type 1-phényléthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **70** provenant du couplage oxydatif de deux molécules de tyrosine **67** ou de phénylalanine **69**.<sup>57</sup> Une réaction de couplage phénolique de **70** suivie d'une fragmentation conduirait au composé

55 S. K. Arora, R. B. Bates, R. A. Grady, G. Germain, J.-P. Declercq, R. G. Powell, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 551-554.

56 D. H. R. Barton, D. A. Widdowson, In *Symposiumsberichte. IV: Internationales Symposium, Biochemie und Physiologie der Alkaloide* K. Motehs, K. Schreiber, H. R. Scütter, Eds., Akademie-Verlag: Berlin, **1969**, 7.

57 J. S. Fitzgerald, S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. A. Sroumis, *Austral. J. Chem.*, **1969**, *22*, 2187-2201.

tricyclique **71**. Ce dernier peut ensuite, conduire aux homoérythrinanes (voie **a**), via le composé **72** (Schéma 4). En 1972, Powell reprend ce schéma et propose une fermeture de cycle selon la (voie **b**) permettant de conduire à la céphalotaxine **1** via l'énedione **73**.<sup>58</sup> Cette séquence suppose une oxygénation poussée des noyaux aromatiques de la tyrosine et de la phénylalanine, devant favoriser d'une part le couplage oxydatif des acides aminés et, d'autre part, la contraction de cycle permettant de conduire à la céphalotaxine **1** (Schéma 4). Quelques années plus tard des expériences de marquage isotopique réalisées par Parry ont confirmé cette hypothèse.<sup>59,60,61,62</sup> Celles-ci consistaient à nourrir les jeunes plants de *Cephalotaxus* avec de la (*L*)-tyrosine **67** ou de la (*L*)-phénylalanine **69** sélectivement marquée, puis à extraire, à isoler et à dégrader les molécules bio-synthétisées en molécules plus simples. Une mesure de leur radioactivité permet de déterminer leur origine.



**Schéma 4**

58 R. G. Powell, *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 1467-1472.

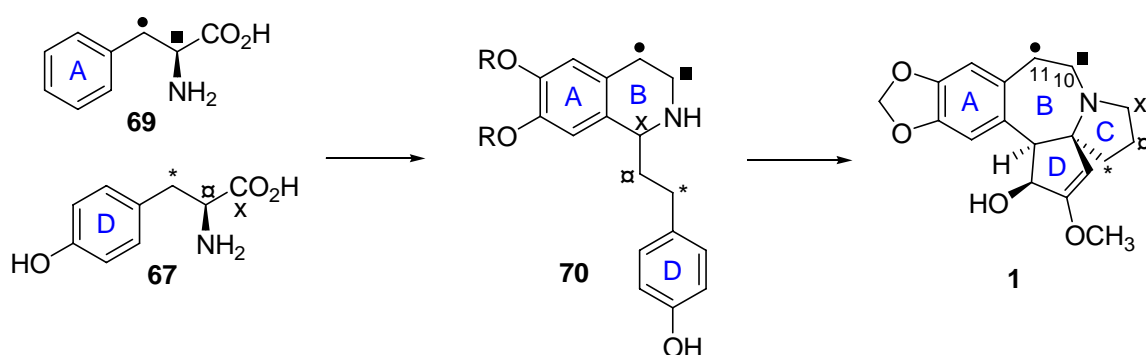
59 R. J. Parry, "Biosynthesis of the Cephalotaxus alkaloids" dans *Topics in the biochemistry of natural products*, Plenum Publishing Corp., New York, **1979**, pp 55-84.

60 R. J. Parry, J. M. Schwab, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2555-2557.

61 J. M. Schwab, M. N. T. Chang, R. J. Parry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2368-2370.

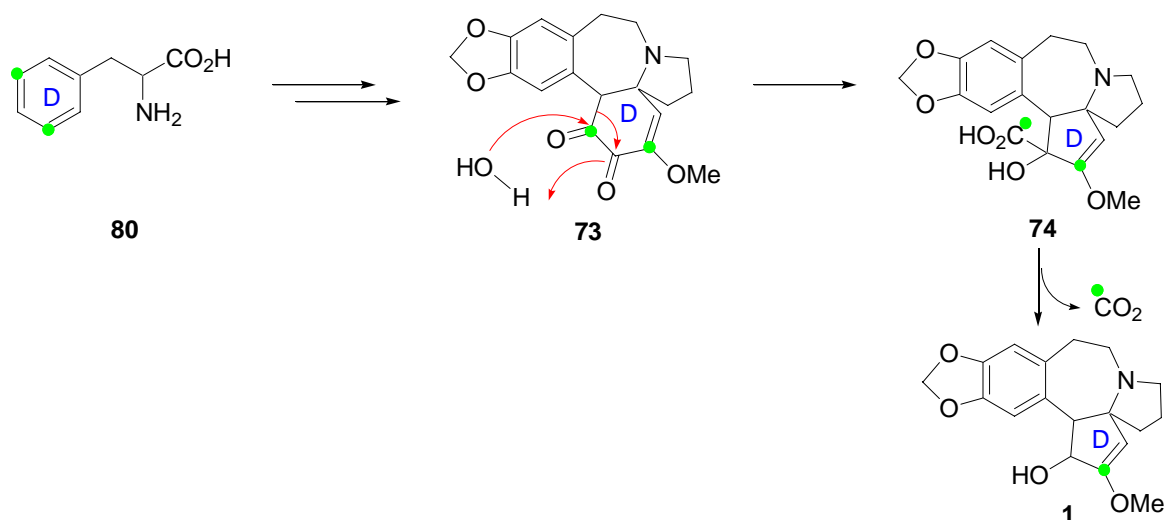
62 R. J. Parry, M. N. T. Chang, J. M. Schwab, B. M. Foxman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1099-1111.

Ainsi, Parry a montré que l'intermédiaire 1-phényléthyltétrahydroquinoléine **70** de « type Fitzgerald » est issu d'une molécule de tyrosine **67** et d'une molécule de phénylalanine **69**. Parry a aussi montré que le cycle A et les atomes C<sub>11</sub> et C<sub>10</sub> de la céphalotaxine **1** proviennent respectivement du cycle aromatique et des atomes C<sub>3</sub> et C<sub>2</sub> de la tyrosine **67**, et que le cycle D et les atomes C<sub>8</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>6</sub> du cycle C de la céphalotaxine **1** proviennent respectivement du cycle aromatique et des atomes C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> de la tyrosine **67** (Schéma 5).<sup>61</sup>



*Schéma 5*

La contraction du cycle D de **74**, conduisant à la céphalotaxine **1**, pourrait se faire selon un réarrangement benzylique. Le mécanisme exact de cette réaction a été établi par marquage régiospécifique du noyau aromatique de la phénylalanine **69** (Schéma 6).



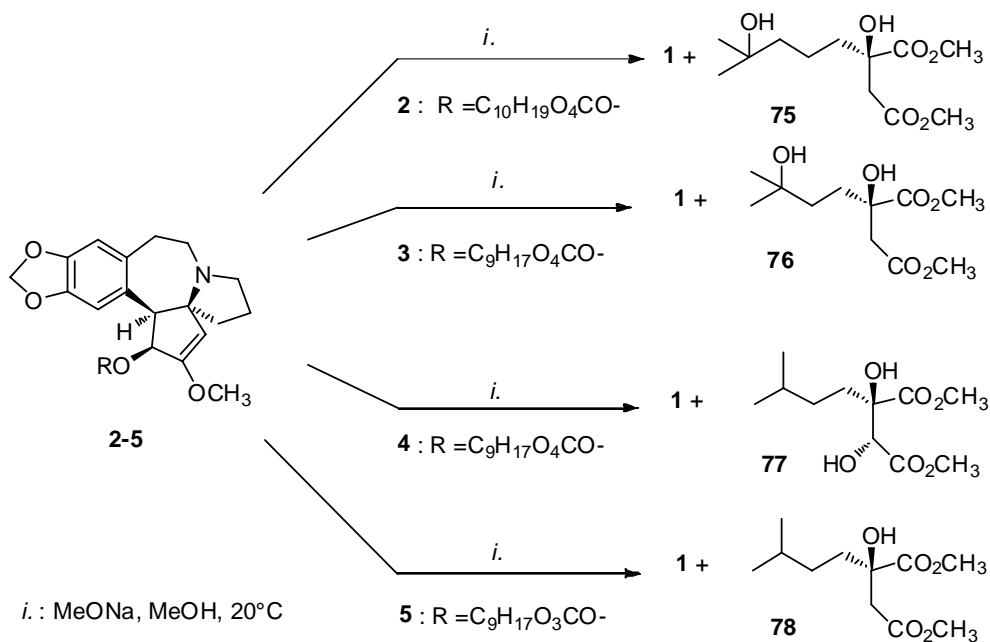
*Schéma 6*

Ainsi, il a été observé qu'en utilisant de la phénylalanine marquée en position *mé*ta, la céphalotaxine est obtenue avec une perte de radioactivité de l'ordre de 50%, ce qui correspond à la perte d'un atome de carbone aromatique « *mé*ta ». Le mécanisme de ce

réarrangement procède donc de l'addition d'une molécule d'eau en C<sub>4</sub>, suivie du départ d'une molécule de CO<sub>2</sub> conduisant à la céphalotaxine **1**.<sup>61</sup>

### I.3.3 Structure des esters naturels de la céphalotaxine

Les structures des quatre principaux esters naturels de la céphalotaxine possédant des propriétés antitumorales (HHT **2**, HT **3**, isoHT **4** et déoxyHT **5**) ont été établies par différents chercheurs entre 1970 et 1972.<sup>63</sup> La détermination de leur structure a été réalisée par dégradation des molécules naturelles. Ainsi, la méthanolyse de l'HHT **2**, l'HT **3**, l'isoHT **4** et la déoxyHT **5** conduisent dans chaque cas à la céphalotaxine **1**, accompagnée respectivement des esters diméthyliques **75**, **76**, **77** et **78** (Schéma 7). Les structures de ces diesters ont été déterminées sur la base de leurs données spectrométriques (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, IR, masse) puis ont été confirmées par leurs synthèses respectives. Ainsi, les esters naturels de la céphalotaxine proviennent du couplage de la céphalotaxine **1** avec des chaînes latérales dont les formes diesters sont **75** (HHT), **76** (HT), **77** (isoHT) et **78** (déoxyHT).

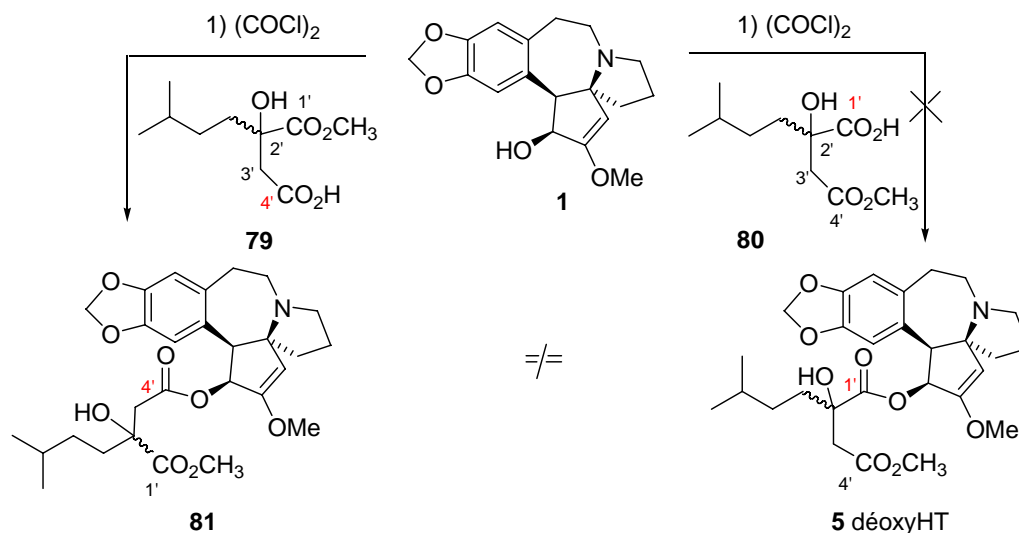


**Schéma 7**

En synthétisant les monoacides **79** et **80**, Mikolajczak a montré que c'est la fonction carboxylique tertiaire (4') de ces chaînes latérales qui est impliquée dans la réaction d'estérification avec la céphalotaxine **1**. En effet, la réaction du chlorure d'acide dérivé de **79** avec la céphalotaxine **1** conduit à un mélange de diastéréoisomères de la

63 R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., W. K. Rohwedder, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 815-818.

pseudodéoxyharringtonine **81** dont les données spectrométriques diffèrent de la déoxyHT **5** naturelle (Schéma 8). La même réaction avec l'autre monoacide **80** ne conduit à aucun produit de couplage.



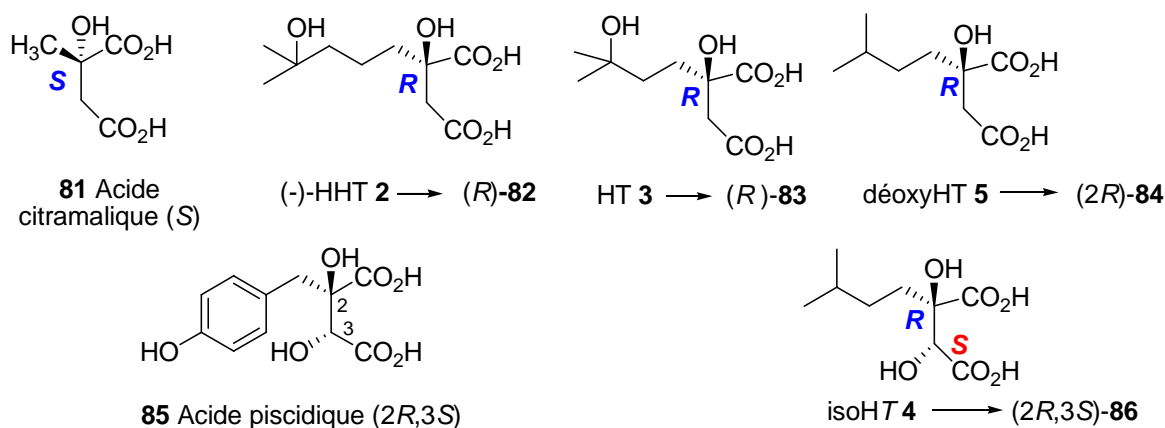
**Schéma 8**

Les configurations absolues des chaînes latérales des quatre principaux esters naturels ont été déterminées par des études de dichroïsme circulaire par Brändänge.<sup>64,65</sup> Ces travaux se basent sur la comparaison des spectres de dichroïsme circulaire des complexes d'ions molybdate des chaînes latérales sous leur forme diacide avec les complexes correspondants de diacides de structure voisine et de stéréochimie connue. Ainsi, la configuration (*2R*) a été attribuée aux diacides **82**, **83** et **84**, dérivés respectivement de l'HHT **2**, de l'HT **3** et de la déoxyHT **5** car ils présentent un effet Cotton opposé à celui de l'acide (*S*)-citramalique **81**. De même, la configuration (*2R*, *3S*) a été attribuée au diacide *érythro* **86**, dérivé de l'isoHT **4**, car il présente le même effet Cotton que l'acide piscidique *érythro* (*2R*, *3S*) **85** (Figure 16). Il ressort de ces études que le centre tétrasubstitué des chaînes latérales des esters naturels de la céphalotaxine est de configuration (*R*).

64 S. Brandänge, S. Josephson, S. Vallen, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1974**, 28, 153-156.

65 S. Brandänge, S. Josephson, S. Vallen, R. G. Powell, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1974**, 28, 1237-1238.



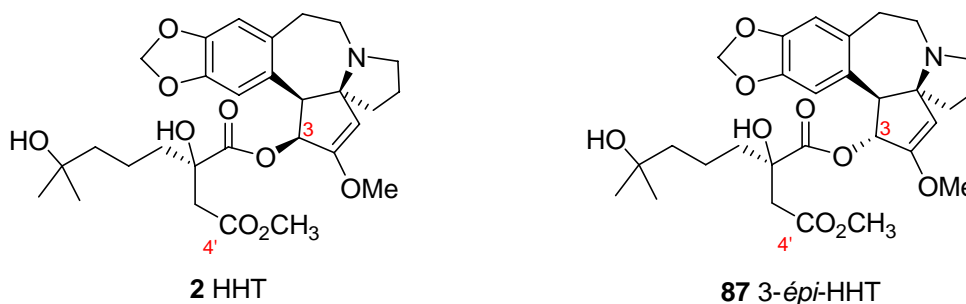


**Figure 16**

#### I.4 Purification et analyse de la céphalotaxine et de ses esters

Tout d'abord, il convient de noter que l'utilisation de la céphalotaxine **1** comme source pour l'hémisynthèse des harringtonines n'a pas encore été économiquement justifiée, aucun processus d'extraction sélectif de cette substance n'ayant été décrit jusqu'à récemment.

La céphalotaxine naturelle recristallisée dans le benzène ou dans l'éther est présente dans la plante sous forme partiellement racémisée,<sup>66</sup> avec un pouvoir rotatoire de  $-204^\circ$  ( $[\alpha]^{25}_D$ , c 1,8  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>52,4</sup> Une HHT **2** d'origine hémisynthétique de haute pureté énantiomérique impliquera de séparer la 3-épi-HHT **87** de l'épimère actif, l'HHT **2** (Figure 17), aucun couplage stéréosélectif avec la chaîne latérale de l'HHT n'étant actuellement décrit. Le pouvoir rotatoire correspondant à une pureté énantiomérique supérieure à 99 % est de  $-194^\circ$  ( $[\alpha]^{20}_D$ , c 1,02  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>67</sup> Il est donc nécessaire de purifier la CET **1** à la fois chimiquement et stéréosélectivement, et de vérifier la pureté énantiomérique de la céphalotaxine issue de la plante, par RMN en présence de réactif de shift chiral par exemple<sup>66</sup>



**Figure 17**

66 J.-P. Robin, R. Dhal, G. Dujardin, L. Girodier, L. Mevellec, S. Poutot, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2931-2934.

67 W. Li, L. Chen, CN 101492455, 3 mars 2009 (Université de Nankai, Chine).

#### **I.4.1 Analyse chromatographique, purification et stabilité de la céphalotaxine**

La recherche de céphalotaxine comme matière première a stimulé l'étude de cultures de *Cephalotaxus*, et le développement de méthodes d'analyse de la composition des différents plants. Ainsi un protocole par HPLC a permis de déterminer le contenu en CET, HT et HHT de cultures de racines et de cal de *C. harringtonia*. Comme attendu, la céphalotaxine est l'alcaloïde majoritaire (10 mg/kg de matière sèche) alors que l'HT et l'HHT sont plus présentes dans la culture de racines (6,6 et 7,5 mg/kg).<sup>68</sup>

Une étude récente de Robin présente une méthode d'isolement et de purification de la (-)-céphalotaxine à partir d'extraits d'alcaloïdes bruts.<sup>69</sup> La purification de la céphalotaxine est réalisée pour la première fois par chromatographie HPLC en phase inverse. Le brut (24,5 g contenant 71% de CET **1**) extrait de 10 kg de feuilles de *C. sp.* est dissous dans une phase mobile constituée d'acide *ortho*-phosphorique et d'eau désionisée contenant 1,55% de triéthylamine pour ajuster le pH à 3. L'ajout d'additif acide rend nécessaire l'alcalisation de la phase aqueuse obtenue et son extraction au dichlorométhane. Ainsi, la (-)-CET **1** (18 g) est intégralement récupérée à partir du brut alcaloïdique sous forme d'un solide blanc avec une pureté HPLC supérieure à 95%.

Plus récemment, l'équipe de Li de l'université de Nankai a proposé une méthode d'obtention de céphalotaxine de très haute pureté énantiomérique (99%).<sup>67</sup> Le brut alcaloïdique est dissout dans un mélange eau/dichlorométhane et une purification acide/base est effectuée avec une extraction à l'éther de la phase basique puis cristallisation de la CET obtenue dans l'éther.

#### **I.5 Effets biologiques des alcaloïdes de type Cephalotaxus**

Ces dernières années, les plantes médicinales ont attiré l'attention à l'échelle mondiale. Les preuves se sont accumulées depuis longtemps pour démontrer le potentiel prometteur des plantes médicinales utilisées dans différentes médecines traditionnelles, complémentaires ou parallèles, notamment pour le traitement du cancer. Plusieurs plantes médicinales populaires ont été étudiées pour une activité pharmacologique anticancéreuse au cours des dernières

---

68 (a) E. R. M. Wickremesinhe, R. N. Artica, *J. Liq. Chrom. Rel. Technol*, **1996**, *19*, 889-897. (b) S. Gao, L. Lin, *Yaowu Fenxi Zazhi*, **1999**, *19*, 103-105.

69 J.-P. Robin, J. Blanchard, J.-P. Marie, N. Radosevic, *U. S. Patent.*, *7*, 842, 687, 30 novembre **2010**.

années comme les *taxacae* (Taxol taxotère) et les *camptotheca* (irinotecan, topotecan qui sont des analogues de la camphothécine, etc).<sup>70</sup>

Les extraits d'écorce de la plante *C. harringtonia* sont utilisés depuis longtemps dans la médecine traditionnelle chinoise pour nombre d'indications, dont le traitement de maladies malignes.<sup>71</sup> Dans les années 60, à la suite de la découverte d'alcaloïdes dans les plantes du genre *Cephalotaxus*, les travaux du NCI et du Département américain de l'Agriculture ont révélé l'activité antitumorale d'extraits de *Cephalotaxus* sur des leucémies murines. Cette découverte est à l'origine des nombreuses études portant sur l'activité biologique de ces alcaloïdes, conduites principalement en Chine et aux États-Unis (par le NCI). Avant d'aborder les effets biologiques des harringtonines, les différentes classes pharmacologiques des anticancéreux sont brièvement exposées.<sup>72</sup>

### **I.5.1 Classes pharmacologiques des médicaments utilisés pour le traitement du cancer**

#### **I.5.1.1 Agents alkylants**

Leurs effets sont la suppression mitotiques, la coupure des chromosomes et le pontage. Ils agissent en attachant un groupe alkyle à l'ADN.<sup>73</sup> Ces agents alkylants sont classés en agents alkylants classiques, non classiques et les complexes de platine.

- Agents alkylants classiques

- a) Les analogues de moutardes azotées, comme l'ifosfamide utilisé par exemple pour le traitement de lymphomes hodgkinien et non hodgkinien, cancer du sein et cancer du poumon.
- b) Ethylène imine utilisée pour le traitement de cancer du sein.
- c) Sulfonates alkylés exemple le busulfan utilisé pour le traitement de la LMA.
- d) Nitroso-urée : exemple la streptozocin utilisée pour le traitement du cancer pancréatique.

- Agents alkylants non classiques :

Exemple : la procabazine utilisée pour le traitement du lymphome hodgkinien et certains cancers du cerveau.

- Complexes de platine

---

70 G. V. Rao., S. Kumar., M. Islam., S. E. Mansour, *Cancer Therapy*, **2008**, 6, 913-922.

71 T. Ohnuma, J. F. Holland, *J. Clin. Oncol.*, **1985**, 73, 604-606.

72 Basic & clinical Pharmacology ninth edition Edited by Bertram G.Katzung page 902-922.

73 L.P. Bignold, *Anticancer Research*: **2006**, 26, 1327-1336.

Exemple : le cisplatine utilisé pour le traitement de sarcomes, cancer du testicule et cancer de l'ovaire.

### **I.5.1.2 Antimétabolites**

Le métabolisme des cellules cancéreuses est différent de celui des cellules saines. Cela les rend susceptibles aux actions de certains antimétabolites qui se répartissent en trois groupes selon la cible qu'ils atteignent.

a) Les antipurines comme la fludarabine qui inhibe l'ADN polymérase. Elle est utilisée pour le traitement de leucémies.

b) Les antipyrimidines comme le 5-fluorouracile qui inhibe la thymidylate synthase. Il est utilisé pour le traitement de cancers du côlon.

c) les antifolates qui bloquent la synthèse d'ADN comme le méthotrexate qui interfère avec l'acide folique et son système enzymatique de synthèse, en inhibant une enzyme, la dihydrofolate réductase. De ce fait, l'antidote naturel est aussi l'acide folique. L'action de ce médicament s'exerce essentiellement en phase S du cycle cellulaire. Cette action est en grande partie liée à la formation de dérivés polyglutaminés. Il est largement utilisé en oncologie et fait partie de nombreux protocoles.

### **I.5.1.3 Alcaloïdes végétaux**

a) Les Vinca-alcaloïdes<sup>74</sup>, se lient à des sites spécifiques de la tubuline en inhibant l'assemblage de tubuline en microtubules ; par exemple la vincristine et la vinblastine.

b) Les taxanes inhibent la division en stimulant la polymérisation de tubuline améliorant la formation et la stabilité de microtubules qui ne se dégradent pas et les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles du noyau.

c) Les épothilones qui agissent au niveau des microtubules et de la formation du fuseau mitotique sont utilisées pour les cancers résistants au taxol. Elles sont isolées d'une myxobactérie.<sup>75</sup>

### **I.5.1.4 Inhibiteurs de topoisomérases**

La topoisomérase est une enzyme nécessaire pour maintenir la topologie de l'ADN. Il en existe deux types, topoisomérase I et topoisomérase II. Les inhibiteurs de topoisomérase gênent à la fois la réplication et la transcription de l'ADN en dérangeant le super enroulement de l'ADN. Par exemple, le téniposide utilisé en clinique pour le traitement de la leucémie aiguë chez les enfants inhibe la topoisomérase de type II.

---

<sup>74</sup> Evans, W. C. Trease and Evans Pharmacognosy, 16th ed.; Elsevier: New York, 2009

<sup>75</sup> K. L. Cheng, T. Bradley, D. R. Budman, *Biologics: Targets & Therapy* **2008**, 2(4), 789–811.

### **I.5.1.5 Antibiotiques**

Leurs actions sont la formation de liaison au niveau de l'ADN, inhibition de l'ARN empêchant la synthèse des enzymes, formation des espèces radicalaires de l'oxygène<sup>76</sup> et la stimulation du système immunitaire. Par exemple, la bléomycine utilisée pour le traitement de lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens et le carcinome de cellules squameuses.

### **I.5.1.6 Inhibiteurs de tyrosine kinase**

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui est utilisé pour le traitement de leucémies. Il a marqué un tournant dans le traitement des leucémies.

### **I.5.1.7 Hormones**

Les hormones comme les stéroïdes, la testostérone et dérivés, et les œstrogènes constituent une thérapie considérée comme très efficace et relativement non toxique. Par exemple, l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires est utilisée pour le traitement du cancer de la prostate et le tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes pour le traitement du cancer du sein.<sup>77</sup>

L'originalité de l'HHT vient de son mécanisme d'action qui vise plutôt les ribosomes et la synthèse des protéines et ce mécanisme n'existe pas parmi les classes majeures d'agents chimio-thérapeutiques.

## **I.5.2 Mécanisme d'action pharmacologique de l'HHT**

La compréhension des mécanismes qui modifient la croissance et le métabolisme des cellules cancéreuses est un point important du développement des antitumoraux. Même si le mécanisme d'action de l'HHT et de ses analogues n'est pas complètement élucidé, son activité biologique repose essentiellement sur l'inhibition de la synthèse protéique.<sup>78</sup> Des études *in vitro* et *in vivo* de l'HHT et d'analogues ester contre les lignées de leucémie L1210 ont démontré une relation proportionnelle entre l'inhibition de la synthèse des protéines et l'activité cytotoxique, la rétention intracellulaire d'harringtonine radiomarquée a été trouvée en corrélation avec la synthèse des protéines et la majorité de la drogue était étroitement liée aux structures microsomaux.<sup>78</sup>

---

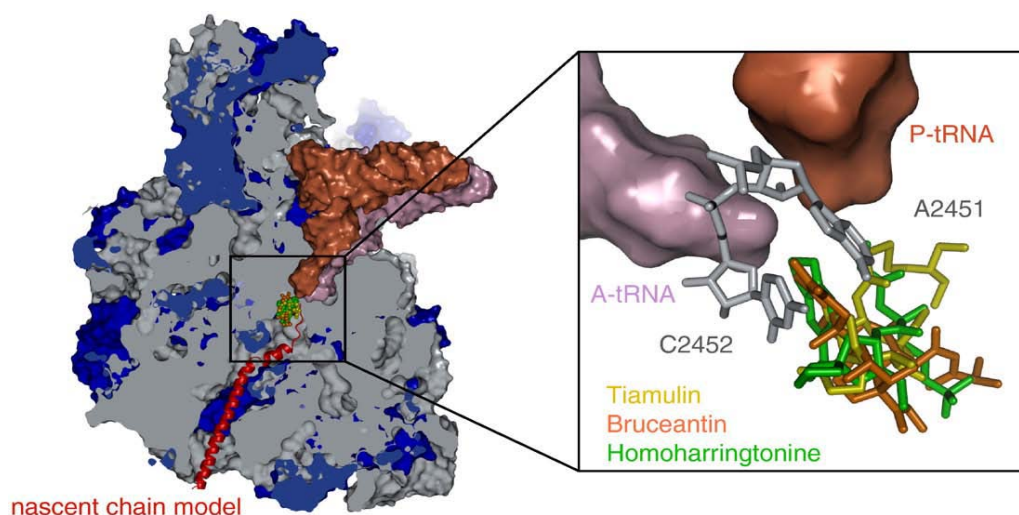
76 H. Bugaut, M. Bruchard, H. Berger, V. Derangère, L. Odoul, R. Euvrard, S. Ladoire, F. Chalmin, F. Végran, C. Rébé, L. Apetoh, F. Ghiringhelli, G. Mignot. *PLoS One*. **2013** Jun 7;8(6):e65181

77 J. Abraham, J. Staffurth, *Medicine*, **2011**, 39, 723–727

78 H. M. Kantarjian, M. Talpaz, V. Santini, A. Murgo, B. Cheson, S. M. O'Brien, *Cancer*, **2001**, 92, 1591-1605.

Ainsi Huang a établi que l'HHT à 0,04  $\mu\text{M}$  inhibe 50 % de l'incorporation de leucine traitée dans les cellules HeLa.<sup>79</sup> Il observe également une dégradation des polyribosomes. En revanche aucun effet n'est observé sur le site de liaison de l'ARN-m sur le ribosome. Fresno a suggéré que l'HHT inhibe, lors de l'étape de transcription, la phase d'élongation, en empêchant la liaison du substrat sur le site actif de la sous unité ribosomale 60S, ce qui bloque la liaison aminoacyl-ARN-t et donc la synthèse peptidique.<sup>80</sup> Cela a été confirmé par les études de Tujebajeva<sup>81</sup> qui a démontré que l'HHT s'associe au voisinage ou sur le site actif de la peptidyl-transférase ribosomale, ce qui bloque l'activité de cette enzyme indispensable à la synthèse peptidique. Des données biochimiques suggèrent que l'homoharringtonine se lie également au site-A de la grande sous-unité ribosomale et inhibe la liaison de l'aminocyl-ARN-t au ribosome.

Moore a déterminé les structures cristallines de la grande sous-unité ribosomale de *Haloarcula marismortui* avec des inhibiteurs de synthèse protéique liés dont l'homoharringtonine (Figures 18 et 19).<sup>82</sup> La sous-unité a été représentée ouverte pour montrer le centre peptidyl-transférase et le tunnel de sortie du polypeptide. L'ARN ribosomal est montré en gris, et les protéines sont indiquées en bleu. Un ARN-t lié au site P (brun) est représenté avec un ARN-t lié au site A (violet), tout juste visible derrière elle, et une chaîne peptidique naissante (en rouge) est représentée schématiquement s'étendant vers le bas du tunnel de sortie.



**Figure 18:** Vue transversale de la grande sous-unité ribosomale<sup>82</sup>

79 M. T. Huang, *Mol. Pharmacol.*, **1975**, *11*, 511-519.

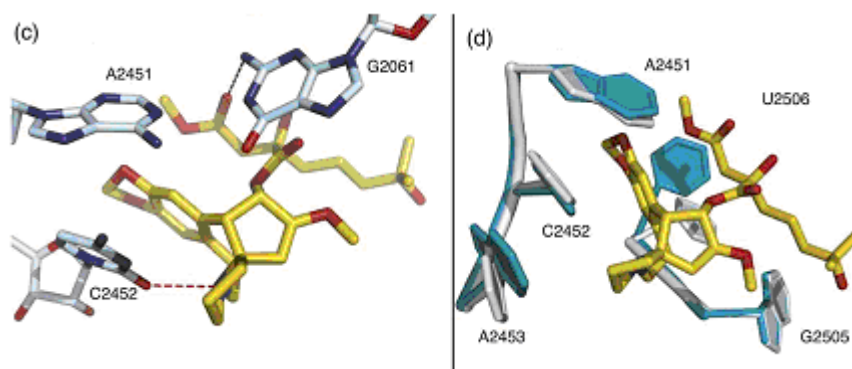
80 M. Fresno, A. Jimenez, D. Vasquez, *Eur. J. Biochem.*, **1977**, *72*, 323-330.

81 (a) R. M. Tujebajeva, D. M. Graifer, G. G. Karpova, N. A. Ajtkhozina, *FEBS Letters*, **1989**, *257*, 254-256

(b) R. M. Tujebajeva, D. M. Graifer, A. B. Matasova, *Biochem Biophys. Acta.*, **1992**, *1129*, 177-182.

82 G. Gürel, G. Blaha, P.-B. Moore, T.-A. Steitz, *J. Mol. Biol.*, **2009**, *389*, 146-156.

Cette figure montre aussi le site où les antibiotiques d'intérêt se lient au ribosome. Le site de liaison à l'ARN-t est montré par des surfaces de couleur: les deux nucléotides qui définissent le site-A apparaissent en gris, et les trois médicaments apparaissent superposés (tiamuline en jaune, brucéantine en rouge et HHT en vert (Figure 18).



**Figure 19:** l'Interaction HHT-ribosome (c) et les changements de conformation associés à la liaison de l'HHT (d).

La partie (c) de la figure 19 montre comment l'HHT interagit avec le ribosome, les médicaments sont montrés avec les atomes de carbone **C** en jaune, d'azote **N** en bleu, et d'oxygène **O** en rouge. Les liaisons hydrogène sont montrées avec des tirets rouges. La partie (d) montre les changements conformationnels associés à la liaison de l'HHT dessinée en jaune et rouge. L'interaction de l'HHT avec le ribosome est stabilisée par des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène.

Par ailleurs, l'inhibition de la glycosidation des protéines synthétisées a pu être mise en évidence.<sup>83</sup> Par contre, l'exposition des cellules tumorales à l'HHT doit être prolongée puisque 24 h après l'injection la synthèse protéique est à nouveau normale. A forte concentration, l'HHT inhibe la synthèse de l'ADN<sup>84</sup> et bloque la progression cellulaire de la phase G1 à la phase S et de la phase G2 à la phase M (Figure 20).<sup>85</sup> Il a également été établi que l'HHT induit l'apoptose de certaines cellules leucémiques *in vivo*.<sup>86</sup> En 2003, des

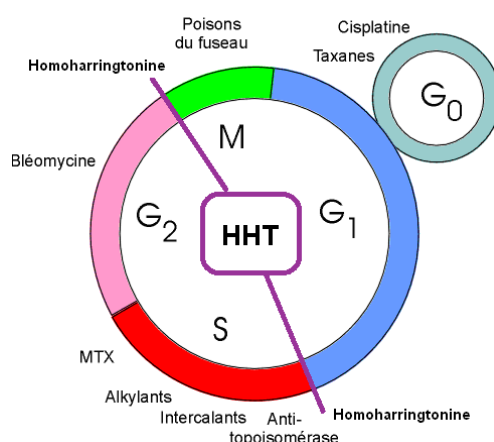
83 Y. H. Ling, M. T. Tseng, J. I. Harty, *Cancer Res.*, **1989**, 49, 76.

84 T-C. Chou, F. A. Schmid, A. Feinberg, F. S. Philips, J. Han, *Cancer Res.*, **1983**, 43, 3074-3079.

85 D. M. Baaske, P. Heinsteint, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1977**, 12, 298-300.

86 (a) L. Li, L.J. Xia, C. Jiang, R. Han. *Acta Pharm. Sin.*, **1994**, 29, 667-672 (b) S. O'Brien, A. Keating, H. Kantarjian, M. Talpaz, M. Beran, S. Stass, *Blood*, **1995**, 86, 3322-3326. (c) G. Visani, D. Russo, E. Ottaviani, P. Tosi, D. Damiani, A. Michelutti. *Leukemia*, **1997**, 11, 624-628 (d) Z. Cai, M. Lin, C. Wuchter, V. Ruppert, B. Dörken, W. D. Ludwig, L. Karawajew, *Leukemia*, **2001**, 4, 567-574 (e) W-Y. Mai, M-F. Lin, *Chin. Med. J.* **2005**, 118, 487-492.

chercheurs chinois ont montré que, pour des cellules leucémiques K562n, l'HHT provoque l'apoptose cellulaire en activant la production du facteur nucléaire kappa B.<sup>87</sup>



**Figure 20:** Effet anticancéreux spécifique de composés antitumoraux et de l'HHT sur le cycle cellulaire

Plus récemment, une autre équipe chinoise a tenté de déterminer les différents gènes dont l'expression est modifiée lors de l'apoptose induite par l'HHT sur des cellules leucémiques HL-60.<sup>88</sup> Ils ont principalement établi la surexpression des gènes TIEG et VDUP1; TIEG est connu pour inhiber la prolifération et induire l'apoptose de cellules leucémiques humaines osseuses et pancréatiques, tandis que VDUP1 favorise l'apoptose de cellules soumises à un stress oxydatif. Des études récentes sur les cellules de la LMC ont suggéré la différenciation et l'induction de l'apoptose comme un mécanisme potentiel en aval des effets de l'HHT. Les résultats de Mai ont indiqué que l'HHT induit la fragmentation des nucléosomes et entraîne l'apparition de fragments d'environ 180-200 paires de bases dans les cellules de leucémie myéloïde chronique humaines de type K562. Mai également étudié la relation possible entre le cycle cellulaire et la mort cellulaire induite par HHT.<sup>86e</sup> Le traitement des cellules K562 sur 24 h entraîne l'induction de la fragmentation de l'ADN à des doses à partir de 0,01 µg/ml d'HHT. L'analyse morphologique des cellules montre que l'HHT a un effet apoptotique des cellules K562. L'analyse du cycle cellulaire mesurée par cytométrie de flux dans les cellules K562 a montré une perte de cellules en phase G1 avec l'augmentation de cellules en phase S, ce qui reflète l'effet important de l'HHT pour l'arrêt en phase S.

87 J. H. Shi, X. P. Xu, Z. L. Zhang, J. S. Zhang, J. B. Ge, X. Y. Cheng, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, **2003**, 42, 292-295.

88 W. Jin, L.-F. Qu, P. Min, S. Chen, H. Li, H. Lu, Y.-T. Hou, *Acta Pharm. Sin.*, **2004**, 319-326.



Parallèlement, il a été démontré que l'HHT inhibe la synthèse du VEGF (vascular endothelial growth factor) dans des lignées de cellules leucémiques K562.<sup>89</sup> Le VEGF est un médiateur important de l'angiogénèse dans la moelle osseuse. Ces derniers travaux semblent donc établir une possible activité anti-angiogénique pour l'HHT.

L'HHT est avérée significativement active comme thérapie pour les patients atteints de la LMC après échec de la thérapie à l'interféron- $\alpha$ .<sup>90</sup> Cependant dans les années 1990, le succès remarquable du *mésylate d'imatinib* dans le traitement de la LMC a relégué l'HHT au second plan. En effet, la LMC est une transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une anomalie génétique acquise: le chromosome Philadelphie (Ph), résultant de la translocation réciproque t(9,22) (q34,q11). L'expression de la protéine de fusion BCR-ABL, issue de cette translocation, est l'élément oncogénique fondateur dans la LMC ainsi que dans un sous-groupe de leucémies aiguës lymphoblastiques (Ph+LAL). La protéine oncogène BCR-ABL présente une activité tyrosine kinase constitutive qui agit sur les voies de survie et de prolifération. Cette activité tyrosine kinase constitutive de la protéine chimérique est à l'origine de la transformation de cellules souches hématopoïétiques dans la LMC ou des cellules B précoces (pre-B) dans la LAL générant deux maladies distinctes. La progression de la maladie vers la phase accélérée puis blastique s'accompagne d'anomalies génétiques additionnelles marqueurs d'une instabilité génomique croissante. L'Imatinib inhibe l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL ainsi que la prolifération de lignées cellulaires BCR-ABL positives et induit leur apoptose. L'inhibition de l'activité kinase de la protéine BCR-ABL par l'Imatinib représente une thérapie efficace dans le traitement des LMC, bien que ce même traitement n'induisse pas la rémission des patients atteints de LAL Ph+. Le traitement des leucémies nécessite donc un arsenal thérapeutique important et diversifié dans lequel l'HHT trouve sa place. Le développement de l'omacétaxine mépésuccinate® (HHT hémisynthétique ou ssHHT, ChemGenex Pharmaceuticals), par voie sous-cutanée biodisponible et son activité sur la LMC résistante à l'imatinib a établi cet agent, pour la seconde fois, comme une option utile dans le traitement de cette maladie.

En 2009, les résultats préliminaires de l'équipe de Quintas-Cardama au département du cancer à l'université du Texas soutiennent l'utilisation de cet agent pour les patients qui ont LMC résistante aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi), y compris ceux qui portent la

---

89 X.-J. Ye, M.-F. J. Lin, *Zhejiang Univ. SCI.*, **2004**, 5, 230-234.

90 A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, D. Jones, C. Nicaise, S.O'Brien, F.Giles, M. Talpaz, J. Cortes, *Blood*, **2007**, 109, 497-499.

mutation qui échange l'acide aminé thréonine (T) par une isoleucine (I) en position 315 (la mutation T315I) qui confère l'insensibilité au TKi.<sup>91</sup>

Le récepteur transmembranaire de l'oncoprotéine KIT est une cible thérapeutique importante qui fait partie du sous type III des tyrosine-kinases. Certaines mutations de ce récepteur (V560G, D816V ou D814Y) lui confèrent la propriété de s'autodimériser et de s'autophosphoryler sans activation par son ligand, le stem cell factor (SCF), ce qui peut conduire éventuellement à une prolifération cellulaire incontrôlée et à une résistance à l'apoptose. Le gain de fonction lié à ces mutations du récepteur de KIT joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la mastocytose systémique (SM) et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs). L'équipe de Jin a émis que l'hypothèse de l'HHT, en tant qu'inhibiteur de la synthèse protéique, diminuerait le niveau de protéine KIT par inhibition de la traduction, ce qui entraînerait une diminution du niveau de phospho-KIT et abrogerait sa signalisation constitutive en aval. L'HHT **2** inhibe efficacement *in vitro* et *in vivo* chez la souris la croissance et induit l'apoptose de cellules tumorales portant les mutations de KIT V560G (sensible à l'imatinib) et D816V (insensibles à l'imatinib).<sup>92</sup> En outre, l'HHT **2** prolonge significativement la durée de survie des souris ayant une SM agressive (35 j au lieu de 7j) cependant une résistance rapide à l'HHT est observée dans ce cas.

Afin d'étudier le mécanisme d'action de l'HHT, l'inhibition de la croissance cellulaire et la cytotoxicité d'HHT a été étudiée par l'équipe de Shiliang dans trois lignées cellulaires de LMA: HL-60, NB4 et U937 et en trois lignées cellulaires de LMC: K562, KU812 et KCL22. Les cellules LMA sont plus sensibles que les cellules LMC à la cytotoxicité induite par l'HHT. Cette étude suggère que la protéine Bcl-xL joue un rôle plus important que la protéine Bcl-2 et Mcl-1 dans la protection contre l'apoptose induite par l'HHT.<sup>93</sup>

### **I.5.3 Études pré-cliniques**

#### **I.5.3.1 Études *in vitro* sur des cellules leucémiques**

En 1985, Takemura a testé l'HHT sur 10 lignées de leucémies humaines en mesurant l'inhibition de la croissance cellulaire.<sup>94</sup> Il a observé une activité 70 fois plus importante sur les cellules HL-60 (présümées promyéloïdes aiguës) que sur les cellules BALM-2 (lymphoïdes aiguës). En 1990, Zhou obtient, pour des cellules HL-60, KG-1, EM-2 et U-397,

---

91 A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, *Cancer. Soc.*, **2009**, 115, 5382-93.

92 Y. Jin, Z. Lu, K. Cao, Z. Yunhui, Q. Chen, Z. Feng, C. Qian, J. Pan, *Mol. Cancer. Ther.*, **2010**, 9, 211-223.

93 Y. Shiliang, W. Rui, Z. Fan, Z. Hong, J. Yongkui, *Mol. Pharmacol.*, **2011**, 79, 1072-1083.

94 Y. Takemura, T. Ohnuma, T-C. Chou, T. Okano, J-F. Holland. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1985**, 14, 206-210.

des  $CI_{50}$  compris entre 1,2 et 2,2 nM, la durée d'exposition semble avoir une plus grande influence que la quantité de produit utilisée. Les cellules ayant un fort taux de prolifération semblent être les plus sensibles à l'action de l'HHT.<sup>95</sup>

Comme l'omacetaxine mépésuccinate (l'HHT) est une molécule qui a un mécanisme d'action différent de celui des inhibiteurs de tyrosine kinase et son activité dans la LMC peut être indépendante de l'état de mutation BCR-ABL.<sup>96</sup> En 2009 Chen.Y a évalué les effets inhibiteurs d'omacetaxine sur la LMC et B-ALL (leucémie aiguë lymphoblastique), ils ont montré que plus de 90% des cellules souches leucémiques ont été tuées après le traitement avec l'omacetaxine *in vitro*. En revanche, moins de 9 ou 25% des cellules souches leucémiques ont été tuées après traitement par l'imatinib ou le dasatinib, respectivement.<sup>97</sup>

### **I.5.3.2 Études *in vivo* sur des tumeurs expérimentales**

Les études *in vivo* conduites sur la Souris, le Lapin et le Chien ont montré une activité significative contre certaines tumeurs expérimentales. L'HHT possède un effet remarquable sur la leucémie L1210 de la Souris à des doses comprises entre 0,5 et 4mg/kg ; la survie des animaux traités augmente de 142 % par rapport à la population témoin. Sur la leucémie murine P-388, la survie augmente de 300%.

### **I.5.3.3 Effets sur d'autres lignées cancéreuses**

*In vitro* et *in vivo*, l'HHT est inefficace contre les cancers du poumon, du rein, du colon et de l'ovaire ainsi que sur les mélanomes.<sup>98</sup> En revanche, un effet significatif a été démontré chez la Souris sur des tumeurs sous-cutanées avancées du colon.<sup>99</sup>

### **I.5.3.4 Résistances**

Wilkof a démontré que des cellules P-388 résistantes à la doxorubicine et la vincristine développent rapidement une résistance croisée à l'HHT; en revanche, les cellules P-388 résistantes à la cytarabine se sont révélées beaucoup plus sensibles à l'HHT.<sup>100</sup>

---

95 J-Y. Zhou, D-L. Chen, Z-S. Shen, H. P. Koeffler, *Cancer Research*, **1990**, 50, 2031-2035

96 C. Preudhomme, J.-M. Cayuela, J.-C. Chomel, S. Corm, S. Hayette, F.-X. Mahon, F. E. Nicolini, D. Réa, C. Roche-Lestienne, F. Guilhot, *Hématologie*, **2010**, 16, 65-79.

97 Y. Chen, Y. Hu, S. Michaels, D. Segal, D. Brown, S. Li, *Leukemia*, **2009**, 23, 1446–1454.

98 W. R. Cobb, A. E. Bogden, S.D. Reich, T. W. Griffin, D. E. Kelton, D. J. LePage, *Cancer Treat. Rep.*, **1983**, 67, 173-178.

99 B. C. Baguley, S. B. Calveley, K. K. Crowe, L. M. Fray, O'Rourke, S. A. Smith, G. P. *Eur. J. Cancer Clin., Oncol.* **1989**, 25, 263-268.

100 L. J. Wilkoff, D. A. Dulmage, W. R. Laster, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1989**, 23, 145-150.

#### I.5.3.5 Combinaisons avec d'autres substances anticancéreuses

L'HHT a également été testée en combinaison avec d'autres substances anticancéreuses afin de détecter d'éventuels effets de synergie. A l'exception de la cytarabine,<sup>101</sup> et plus modestement de la 5-fluorouracile et de l'hexaméthylène bisacétamide, aucun effet de synergie n'a été observé.<sup>102</sup>

#### I.5.4 Toxicologie

Les premières études menées chez le Chien et la Souris ont montré une toxicité de l'HHT ( $LD_{50} = 3,3 \text{ mg/kg}$  chez la Souris) qui implique les systèmes hématopoïétiques, cardiovasculaire et gastro-intestinal.<sup>103</sup> Ces effets sont dose-dépendants et réversibles après arrêt du traitement. De plus, l'HHT s'est révélée toxique sur le système lymphoïde, la moelle osseuse et les reins.

Après injection intraveineuse d'HHT marquée à des souris porteuses de tumeurs expérimentales, la radioactivité sanguine décroît rapidement après 15 min et les plus hauts taux de radioactivité sont observés dans la moelle osseuse, les reins, le foie, le cœur et l'intestin.<sup>104</sup> Après deux heures, la radioactivité mesurée décroît rapidement dans ces tissus puis disparaît complètement environ 24 h après l'injection.

#### I.5.5 Autres effets pharmacologiques

L'HHT pourrait être utilisée dans d'autres domaines thérapeutiques que le traitement des cancers. Les propriétés anti-mitotiques de ce composé lui confèrent une bonne activité contre le virus de l'encéphalomyocardie<sup>105</sup> et leur effet immunosuppresseur induit une baisse significative des rejets de greffe. De plus, dans la lutte contre le paludisme, l'HHT possède des propriétés intéressantes puisqu'elle a montré un  $CI_{50}$  d'environ 3 nM sur deux souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine ainsi qu'une inhibition de la croissance du parasite chez la souris.<sup>106</sup>

---

101 (a) J-Y. Zhou, D-L. Chen, Z-S. Shen, H. P. Koeffler, *Cancer Research*, **1990**, 50, 2031-2035 (b) W. R. Laster, M.W. Trader, F. Schabel, M. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1982**, 23, 199 (c) M. P. Fanucchi, X. R. Kong, T. C. Chou, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1986**, 27, 376.

102 T. Okano, T. Ohnuma, J-F. Holland, H. P. Koeffler, Han Jui. T. Okano, T. Ohnuma, J. F. Holland. *Invest. New Drugs*, **1983**, 1, 145-150.

103 Y. J. Zhang, H. Yu, X. Y. Luo, Y. X. Zheng, W. J. Li, X. L.; X. L. Liu, Y.Y. Yuan. *Acta Pharm. Sin.*, **1979**, 14, 135-140.

104 X. Ji, Y. Liu, H. Lin, Z. Liu, *Acta Pharm. Sin.*, **1982**, 17, 881.

105 (a) F. Berhal, J. Pérard-Viret, J. Royer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 325-332. (b) T. V. Ramabhadran, R. E. Thach, *J. Virol.*, **1980**, 34, 293-296.

106 (a) R. M. Ekong, G. C. Kirby, G. Patel, J. D. Phillipson, D. C. Warurst. *Biochem. Pharmacol.*, **1990**, 40, 297-301. (b) J. M. Whaun, N. D. Brown, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1990**, 84, 229-237.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux traitements plus efficaces et moins toxiques de la malaria et la leishmaniose, des maladies tropicales majeures des populations des pays en développement, l'HT **3** et L'HHT **2** ont été évaluées et des activités antiplasmodiales contre *Plasmodium falciparum* 3D7 mais pas d'activité contre *Leishmania major* sont révélées. Dans le test de *P. falciparum* les composés ayant une fonctionnalité 3'S-hydroxy ont montré une activité puissante (CI<sub>50</sub> de 0,045 µM) et une bonne sélectivité (IS de 86,2) pour l'isoHT **4** ainsi qu'une (CI<sub>50</sub> de 0,071 µM) et de sélectivité (IS de 67,5) pour la céphalezomine E **18**. La présence d'une chaîne latérale en C-3 peut être étroitement liée à l'activité antiplasmodiale de ces alcaloïdes de *Cephalotaxus* (Tableau 2).

**Tableau 2:** Activités biologiques des alcaloïdes de *Cephalotaxus* contre *Plasmodium falciparum* 3D7, *leishmania major* et les cellules de carcinome épidermoïde humain A549, respectivement <sup>48</sup>

Composés	CI <sub>50</sub> (µM)			
	<i>P.falciparum</i> 3D7	<i>Leishmanias major</i>	A549	IS
CET <b>1</b>	17,08	67,90	> 31,75	> 1,9
Céphalotaxinamide <b>25</b>	0,67	3,43	17,80	26,6
Céphalezomine B <b>46</b>	0,040	NT <sup>a</sup>	1,78	44,5
Céphalezomine E <b>18</b>	0,071	NT <sup>a</sup>	4,79	67,5
Céphalezomine F <b>19</b>	0,66	NT <sup>a</sup>	4,41	6,7
Céphastigiamine A <b>47</b>	17,82	117,36	> 18,35	> 1
Céphalocyclidine A <b>41</b>	> 31,55	NT <sup>a</sup>	> 63,00	> 2
Bis-céphalezomine A <b>54</b>	1,99	NT <sup>a</sup>	> 18,30	> 9,2
HHT <b>2</b>	0,012	0,095	0,084	7
HT <b>3</b>	0,0043	0,039	0,14	32,6
isoHT <b>4</b>	0,045	2,00	3,88	86,2
déoxyHT <b>5</b>	0,0014	1,36	0,021	15
HomoHT-N-oxyde <b>48</b>	0,53	NT <sup>a</sup>	5,20	9,8
HomodéoxyHT <b>6</b>	0,0018	27,54	0,068	37,8
CD <sup>b</sup>	0,011	-	-	-
AmB <sup>c</sup>	-	0,14	-	-
Taxol <sup>d</sup>	-	-	0,0014	-

<sup>a</sup>NT = non testé, <sup>b</sup>CD = chloroquine diphosphate, <sup>c</sup>AmB = Amphotéricine B, La chloroquine et l'AmB sont le contrôle positif pour dosage de l'activité antiplasmodiale et antileishmaniale respectivement. <sup>d</sup>Contrôle positif pour l'essai de cytotoxicité, IS: indice de sélectivité (c'est une mesure des valeurs CI<sub>50</sub> obtenus sur cellule A549 divisée par la CI<sub>50</sub> sur *P. falciparum* 3D7).

Les alcaloïdes de type amide comme le céphastigiamide A **47**, le céphalotaxinamide **15** et les dérivés N-oxyde **48**, **54**, **41** et **46** n'ont pas montré une activité puissante même s'ils possèdent une chaîne latérale en C-3. Le dimère de bis-céphalezomine A **54** ne montre pas d'activité antiplasmodiale, alors même que les alcaloïdes de type drupacine **17** avec une

chaîne latérale comme la céphalezomine B **46** a montré une activité relativement puissante avec une  $CI_{50}$  de 0,040  $\mu M$  et un index de sélectivité (IS) de 44,5.<sup>48</sup>

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un virus transmis par un moustique qui a ré-émergé ces dernières années. Depuis l'épidémie de chikungunya à la Réunion en 2005-2006, des millions de personnes dans plus de 40 pays ont été infectées. Cependant aucun traitement antiviral n'est disponible contre ce virus. Un criblage de produits naturels contre l'infection par le CHIKV montré que l'HT **3** est un puissant inhibiteur de l'infection par le CHIKV ( $EC_{50}$  = 0.24  $\mu M$ ) avec une faible cytotoxicité.<sup>107</sup>

L'harringtonine inhibe un stade précoce du cycle de replication du CHIKV juste après l'entrée du virus dans la cellule. L'HT affecte la production d'ARN du CHIKV et exerce son effet antiviral par inhibition de la synthèse des protéines virales du CHIKV. Le traitement du virus Sindbis, un alphavirus apparenté, par de l'HT **3**, suggère que l'harringtonine pourrait inhiber d'autres alphavirus.

Il ressort de ces études que les esters dérivés de la céphalotaxine **1** les plus actifs sont l'HHT **2** et l'HT **3**. Au début des années 70, le NCI a sélectionné l'HHT **2**, composé le plus abondant dans la plante, en vue de son développement pré-clinique. Les études pharmacologiques se sont donc concentrées sur ce composé.<sup>108</sup> Ces études ont été particulièrement longues pour diverses raisons, dont le principal est la faible abondance de ces alcaloïdes.

## 1.6 Études cliniques

Les premières études systématiques sur le traitement des leucémies chez l'Homme par l'HHT ont débuté dans les années 70 en Chine. Les résultats encourageants ont accéléré la recherche clinique dans d'autres pays, et quelques années après les essais cliniques de phase I et II ont débuté aux États-Unis, ces études ont démontré un taux de réponse cytogénétique de tiers en fin de la traitement des patients de LMC avec l'HHT qui n'ont pas bénéficié au traitement de l'IFN- $\alpha$ . Des essais cliniques récents ont montré l'innocuité et l'efficacité significative de l'administration sous-cutanée d'HHT (omacétaxine mépesuccinate) en traitement des patients atteints de LMC qui ont échoué aux thérapies préalables à l'interféron et à l'imatinib et ayant la mutation du gène du domaine kinase T315I.<sup>91,109</sup> Cela a été suivi en

---

107 P. Kaur, M. D/O Thiruchelvan, R. Ching Hua Lee, H. Chenn, K. Caiyun Chen, M. Lee Ng, J. J. Hann Chu, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2013**, 57, Published ahead of print 22 October 2012, doi: 10.1128/AAC.01467-12.

108 D. C. Zhou, R. Zittoun, J. P. Marie. *Bull Cancer*, **1995**, 82, 987-995.

109 Benichou A, Khoury HJ, Corm S, et al. *J Clin. Oncol.*, **2008**, 26, 377s (Abstract 7021).

janvier 2011 par des demandes aux agences du médicament FDA aux États-Unis et EMA en Europe. Toutefois une décision de la FDA a souligné la nécessité d'un diagnostic normalisé associé à ce traitement qui confirmerait que la cible est présente chez les patients.<sup>110</sup>

### I.6.1 Essais en Chine

Dans la première étude,<sup>111</sup> menée chez des patients atteints de leucémie aiguë, un mélange d'HHT et d'HT (1:2) a été injecté à des doses variant de 2 mg à 6 mg par jour pendant des périodes allant de 22 à 86 jours. Une rémission complète a été observée dans 12% des cas. Cette étude a également établi que la dose maximale tolérée était de 4 mg par jour pendant 14 jours. Les effets secondaires se sont révélés être principalement des troubles cardiovasculaires (hypotension, tachycardie...). En 1980, Grem a effectué un bilan des études préliminaires chinoises sur l'HHT.<sup>112</sup> Sur les 274 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, une rémission complète a été observée chez 65 patients (24%), tandis qu'une rémission complète n'a été observée que chez un seul patient sur les 21 atteints de leucémie lymphoïde aiguë. Il demeure cependant difficile d'évaluer ces études, notamment à cause de critères peu précis pour la caractérisation des rémissions partielles et complètes.

La réponse thérapeutique chez des patients âgés atteints de LMA reste faible. Wang a évalué l'efficacité et la toxicité de l'HHT **2** en association avec la cytarabine comme une thérapie d'induction pour la LMA chez les personnes âgées ( $\geq 60$  ans). Vingt trois patients ont été traités dans le groupe HA recevant l'HHT (2 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours) et la cytarabine (Ara-C, 100 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours). Le taux de réponse global est de 56,5% avec une remission complète CR de 39,1% et un taux de rémission partielle de 17,4%. Aucune mort précoce n'a été observée. Ainsi, le traitement HA est un schéma d'induction adapté pour les patients âgés atteints de LMA, avec une toxicité relativement faible et taux de réponse raisonnable.<sup>113</sup>

Li et collaborateurs ont montré qu'une faible dose d'HHT seule a démontré une efficacité à court terme et à long terme en fin de traitement pour 600 patients atteints de LMC ayant reçu 1,5 mg/m<sup>2</sup> d'HHT seule en perfusion tous les jours de 7 à 9 jours pendant quatre semaines. L'HHT seule peut donc être un bon choix pour les patients qui n'ont pas de réponse

---

110 E. Berman, *Clin. Adv. Hem. Onc.*, **2011**, 9, 57-58.

111 Cephalotaxus Research Coordinating Group *Chin. J. Med. (Engl)*, **1976**, 2, 263-272.

112 J. L. Grem, B. D. Cheson, S. A. King, B. Leyland-Jones, M. J. Suffness, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1988**, 80, 1095-1103.

113 J. Wang, S. Lü, J. Yang, X. Song, C. Li, C. Huang, J. Hou, W. Zhang, *J. Hem. Onco.*, **2009**, 2, 32.

à l'imatinib, au traitement à l'IFN- $\alpha$  ou à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou ne peuvent pas se permettre ces traitements.<sup>114</sup>

Le traitement impliquant le facteur stimulant de colonies de granulocytes (G-CSF), une faible dose d'homoharringtonine et une dose standard d'imatinib, appelé le groupe G-CSF + homoharringtonine + imatinib (GHI), est efficace chez des patients ayant une LMC en crise blastique qui n'ont pas répondu à une monothérapie avec l'imatinib. Douze patients ont été engagés dans cette étude. Le traitement GHI peut améliorer les patients ne répondant pas aux doses à l'imatinib et cette approche nécessite d'autres évaluations comme thérapie de première intention pour les patients ayant une LMC nouvellement diagnostiquée.<sup>115</sup>

Une thérapie combinée IFN- $\alpha$  et HHT a montré son efficacité pour le traitement d'induction de LMC ou une thérapie de maintenance à long terme de LMC. La réponse cytogénétique et la survie estimée à 2 ans sont meilleures dans le groupe IFN- $\alpha$  + HHT que dans le groupe IFN- $\alpha$  (52,4% vs. 28,6% et 90% vs. 73%, respectivement). Aucune toxicité hématologique de niveaux 3 ou 4, d'infections sévères, d'hémorragies ou d'effets secondaires non-hématologiques n'ont été observés.<sup>116</sup>

### I.6.2 Essais cliniques de phase I

Ces études ont débuté dans les années 80 aux États-Unis afin de déterminer la tolérance de l'HHT chez l'homme.<sup>117</sup> La forte toxicité sur le système cardiovasculaire a été confirmée avec plusieurs cas d'infarctus chez les patients ayant reçu des injections journalières de 5 à 6 mg/m<sup>2</sup>. Cet effet secondaire semble provenir de la fixation de l'HHT à un récepteur calcique qui contrôle la vasodilatation, source d'hypotension.<sup>118</sup> Une administration par perfusion lente permet cependant de supprimer cet effet indésirable.<sup>119</sup> La myélosuppression, des troubles intestinaux et de la fièvre ont parfois été observés chez certains patients.<sup>120</sup> Quelque soit le mode d'administration, les études de phase I ont recommandé une dose journalière de 3 à 4 mg/m<sup>2</sup> pour les études de phase II.

---

114 Y-f. Li, Z-k. Deng, H-b. Xuan, J-b. Zhu, B-h. Ding, X-n. Liu, B-a. Chen, *Chin. Med. J.*, **2009**, 122, 1413-1417.

115 B. Fang, N. Li, Y. Song, Q. Han, R. C. Zhao, *Annals Hematol.*, **2010**, 89, 1099-1105.

116 J. Zhu, B. Ding, Y. Li, *Leuk. Lymph.*, **2013**, Ahead of Print : 1-4. doi:10.3109/10428194.2012.745521

117 S. S. Legha, M. Keating, S. Pickett, J. A. Ajani, M. Ewer, G. P. Bodey, *Cancer Treat. Rep.*, **1984**, 68, 1085-1091.

118 N. Savaraj, K. Lu, L. G. Feun, D. Wang, T. L. Loo, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1985**, 26, 359.

119 (a) S. C. Malamud, T. Ohnuma, V. Coffey, P. A. Paciucci, L. P. Wasserman, J. F. Holland, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1984**, 25, 179 (b) J. A. Stewart, I. H. Krakoff, *Invest. New Drugs*, **1985**, 3, 279-286.

120 W. J. Slichenmyer, D. D. J. Von Hoff, *Clin. Pharmacol.*, **1990**, 30, 770-788.



### I.6.3 Essais cliniques de phase II et III

L'HHT s'est révélée efficace dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë avec une rémission complète observée dans 20 à 30 % des cas.<sup>121</sup> D'excellents résultats ont également été obtenus dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec une réponse histologique complète observée dans 70 % des cas.<sup>86b, 122</sup> Enfin, l'HHT s'est révélée efficace dans le traitement du syndrome myélodysplasique,<sup>123</sup> et de la leucémie promyélocytaire.<sup>124</sup>

Les résultats ont été plus décevants dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës bien qu'une synergie soit observée par combinaison avec la vincristine, l'ara-C ou la prednisone.<sup>125</sup>

Dans une étude clinique de phase trois multicentrique (17 instituts en Chines) randomisée impliquant 607 patients de 14 à 59 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë, les patients ont été divisés en trois groupes recevant trois traitements différents. Un traitement est constitué d'homoharringtonine, de cytarabine et d'aclarubicin (traitement 1), un autre traitement est constitué d'homomharringtonine, d'aclarubicin et de daunorubicine (traitement 2) et le troisième traitement est constitué de daunorubicine et de cytarabine (traitement 3). Les résultats révèlent que le premier traitement a conduit à 73% de guérison, le traitement deux a conduit à 61% et le troisième traitement conduit à 67%. L'interprétation de cette étude montre que le premier traitement est efficace pour les jeunes patients ayant un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë.<sup>126</sup>

De nombreuses études cliniques, menées sur des patients atteints de tumeurs solides, ont conclu à une complète inefficacité de l'HHT dans de tels cas.<sup>78</sup>

### I.6.4 Combinaisons avec d'autres substances anticancéreuses

L'HHT a été testée en combinaison avec divers agents anticancéreux afin de découvrir d'éventuelles synergies. Dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë, des résultats

---

121 Z. Arlin, E. Feldman, S. Biguzzi, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **1987**, 6, 160.

122 A. Quintá's-Cardama, H. Kantarjian, G. Garcia-Manero, S.O'Brien, S. Faderl, Z. Estrov, F. Giles, A. Murgo, N. Ladie, S. Verstovsek, J. Cortes. *Cancer*, **2007** 109, 248-255.

123 E. Feldman, T. Ahmed, A. Mittelman. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **1991**, 10, 228.

124 J. S. Ye, X. H. Wang, G. H. Feng, G. R. Liang, Z. P. Liu, *Leukemia*, **1988**, 2, 447-449.

125 E. Berman, T. C. Chou, R. P. Warrel, *Blood*, **1986**, 68 (suppl. 1), 218.

126 J. Jin, J.X. Wang, F.F. Chen, D.P. Wu, J. Hu, J.F. Zhou, J.D. Hu, J.M. Wang, J.Y. Li, X.J. Huang, J. Ma, C.Y. Ji, X.P. Xu, K. Yu, H.Y. Ren, Y.H. Zhou, Y. Tong, Y.J. Lou, W.M. Ni, H.Y. Tong, H.F. Wang, Y.C. Mi, X. Du, B.A. Chen, Y. Shen, Z. Chen, S.J. Chen. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):599-608.

encourageant ont été enregistrés avec la cytarabine<sup>127</sup> la matrine et l'indirubine,<sup>128</sup> tandis qu'aucune synergie n'est observée avec l'étoposide<sup>129</sup> et l'amsacrine.<sup>130</sup>

Dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, l'interféron- $\alpha$ <sup>143</sup> et le Gleevec<sup>131</sup> ont montré une synergie intéressante avec l'HHT.

Les patients qui ont une LMC avec la mutation T315I de la protéine oncogène BCR-Abl ont un très mauvais pronostic de guérison. Cependant, il a été rapporté qu'un patient de 63 ans en échec thérapeutique traité par le Gleevec et l'INFa a développé cette mutation au bout de 9 mois. Après traitement avec l'HHT **2**, ce patient a montré une complète guérison et une reversion de cette mutation complète après 5,5 mois de traitement, faisant de l'HHT une option intéressante y compris en présence de BCR-Abl.<sup>132</sup> Un autre cas de traitement réussi d'un patient avec une LMC ayant une mutation du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL T315I avec l'omacétaxine a été rapporté séparément.<sup>133</sup>

L'omacétaxine est en cours d'étude de phase II/III pour des patients ayant une LMC réfractaire à l'imatinib (toutes phases) qui ont la mutation T315I de BCR-ABL. Une réponse hématologique complète a été reportée pour 47% (8/17), 13% (1/8), and 20% (1/5) des patients en phases PC, PA, and PB,<sup>134</sup> respectivement. Une réponse cytogénétique complète a été reportée pour 12% (2/17) des patients en PC, mais aucun patient en phase PA ou PB n'a obtenu de réponse cytogénétique complète (CCyR). Cependant, le niveau des transcrits T315I est devenu indétectable pour 60% des patients évalués (15/25). Une hypothèse physiopathologique expliquerait la disparition éventuelle du clone muté sous HHT via les cellules quiescentes, parfois considérées comme réservoir du clone muté et sur lesquelles l'HHT exercerait une action ciblée.<sup>135</sup> Les niveaux 3/4 de toxicité associée les plus fréquemment rencontrés avec cette thérapie à l'omacétaxine sont la thrombocytopénie (44% [14/32]), la neutropénie (31% [10/32]), et l'anémie (28% [9/32]). Ces données intéressantes de l'HHT restent, néanmoins, à confirmer.

---

127 E. J. Feldman, Z. Arlin, T. Ahmed, A. Mittelman, C. Puccio, H. Chun, *Leukemia*, **1992**, 6, 1189-1191.

128 US Patent 20070166415, 19 juillet **2007**.

129 R. P. Warrel, E. Berman, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **1986**, 27, 192.

130 I. E. Haines, D. A. Lowenthal, R. P. Warrel, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **1987**, 6, 163.

131 F.-Y. Meng, W.-Y. Zheng, X.-L. Liu, L.-L. Song, B. Xu, Y. Zhang, F. Huang, *Chin. J. Cancer*, **2003**, 22, 840-843.

132 L. Legros, S. Hayette, F.E. Nicolini, S. Raynaud, K. Chabane, J.-P. Magaud, J.-P. Cassuto, M. Michallet, *Leukemia* **2007**, 21, 2204-2206.

133 H. de Lavallade, JS. Khorashad, HP. Davis, D. Milojkovic, JS. Kaeda, JM. Goldman, JF. Apperley, D. Marin, *Blood*, **2007**; 110:2779-80

134 L'évolution de la leucémie myéloïde chronique se fait en trois phases. La première est une phase chronique (PC) suivie d'une phase d'accélération (PA) (10% des patients se présentent d'emblée à ce stade) et la troisième est une phase de transformation en leucémie aiguë ou phase blastique (TA ou PB).

135 E. Allan, H. G. Jorgensen, S. Michaels, et al., EHA **2009** (Résumé 1052).

## I.7 Pharmacocinétique

Le mode d'administration intraveineux était un obstacle au développement de l'HHT, les perfusions lentes ayant permis de s'affranchir de la toxicité cardiovasculaire, mais demeurant peu pratiques. Des recherches ont permis la mise au point d'un mode d'administration par voie sous-cutanée ou trans-cutanée qui permet de s'affranchir de ces problèmes. L'HHT est administrées deux fois par jour par voie sous-cutanée à raison de 1,25 mg/m<sup>2</sup>. L'HHT est rapidement absorbée et le pic de concentration moyenne dans le plasma arrive une heure après l'administration et la demi-vie est 7 heures.<sup>136</sup> Les métabolites principaux inactifs sont le 4-desmethyllhomoharringtonine et cephalotaxine sont à 10% et l'homoharringtonine inférieure à 15%.

## I.8 Relations structure-activité

Les travaux entrepris aux États-Unis au début des années 70 ont montré que seuls les quatre principaux esters naturels de la CET à savoir l'HHT **2**, l'HT **3**, l'isoHT **4**, et la déoxyHT **5** possèdent une activité antitumorale significative (Tableau 3). En revanche la CET **1**, bien qu'étant l'alcaloïde majoritaire de *Cephalotaxus*, est dépourvue d'activité biologique, de même que les diacides ou diesters provenant respectivement de l'hydrolyse et de la méthanolyse de **1**, **3**, **4** et **5**. Quant aux autres alcaloïdes de *Cephalotaxus* (apparentés à **1** ou de type *Homoerythrina*), ils sont peu ou pas actifs. Il ressort de ces observations que la fonction ester de la CET est nécessaire à l'activité de ces alcaloïdes, mais qu'elle est insuffisante, l'acétyl CET **14** étant inactive (Tableau 3).<sup>137,138,139,2</sup>

### I.8.1 Influence de la chaîne latérale

Ces études de relation structure-activité ont montré que l'activité de ces esters est en fait étroitement liée à la nature de leur chaîne latérale. En effet, des modifications mineures de la structure de la chaîne entraînent des variations importantes de l'activité antitumorale des composés qui en dérivent. En particulier, les fonctions hydroxyles sont essentielles. La suppression de la fonction hydroxyle terminale, comme dans la déoxy HT **5**, ou son simple déplacement comme dans l'iso HT **4** entraînent une diminution importante de l'activité *in vivo*.

---

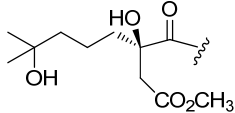
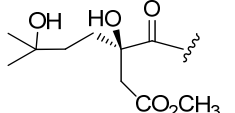
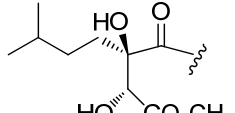
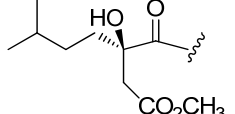

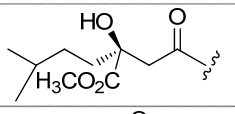
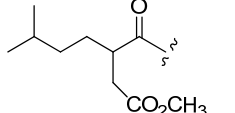
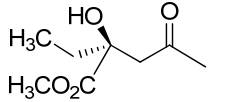
136 J. Nemunaitis , A. Mita , J. Stephenson , MM. Mita , J. Sarantopoulos , S. Padmanabhan-Iyer , N. Nanda , L. Gleich , AC. Benichou, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2013**, *71*, 35-41.

137 K. L. Mikolajczak, C. R. Smith Jr., R. G. Powell., *J. Pharm. Sci.*, **1974**, *63*, 1280-1283.

138 K. L. Mikolajczak, R. G. Powell, C. R. Smith Jr., *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 63-66.

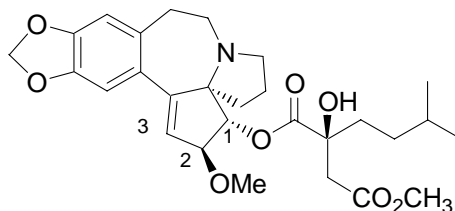
139 R. G. Powell, C. R. Smith Jr., *U. S. Patent.* **1975**, 3,870,727; *Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 33023.

**Tableau 3:** Activités *in vivo* d'esters de la céphalotaxine contre la P-388<sup>8,137,138,139</sup> et le L1210<sup>33</sup>

Composés	R	LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>17,b</sup>	Dosage (mg/kg)	T/C (%) <sup>a</sup> P-388	T/C (%) <sup>a</sup> L-1210	CI <sub>50</sub> (μM) P-388 <sup>8</sup>
CET 1	H	-	55 110 220	-	98 107 102	-
HHT 2		3,3 ± 0,44	0,25 0,5 1,0	<b>244</b> <b>272</b> <b>338</b>	123 120 <b>142</b>	0,031 0,017 <sup>8</sup>
HT 3		4,3 ± 0,50	0,5 1,0 2,0 4,0 2 <sup>139</sup>	<b>294</b> <b>405</b> <b>205</b> Toxique <b>147</b>	<b>131</b> <b>135</b> <b>137</b> Toxique Toxique	0,060 0,032 <sup>8</sup>
IsoHT 4		14,6 ± 0,66	1,9 3,8 7,5 15 3 <sup>139</sup> 6 12 5 10 20	<b>150</b> <b>172</b> <b>272</b> 105 <b>139</b> <b>183</b> <b>209</b>	109 124 <b>126</b> 109   116 116 115	0,034
DéoxyHT 5		16,0 ± 2,40	0,5 1,0 2,0 4,0	<b>145</b> <b>155</b> <b>180</b> <b>140</b>	-	0,014 0,0075 <sup>8</sup>
AcétylCET 14		Non toxique	20 40 80 25 50 100	100 100 105	106 106 102	-
PseudodéoxyHT 70		Non toxique	40	122	-	-
DidéoxyHT 88		Non toxique	5 20 40	104 18 104	-	-
89		Non toxique	10 40 135	90 105 <b>135</b>	-	-

a: T/C: temps de survie des animaux traités (T)/temps de survie des animaux de contrôle (C) (Le composé est considéré comme actif si T/C >125%). b: Administration ip.

Le réarrangement de l'ester de la chaîne latérale a abolit l'activité. Des dérivés ont été testés sur la lignée cellulaire P-388 par le groupe de Smith dès 1975.<sup>138</sup> Par exemple, le composé **152** résultant du réarrangement de l'ester de la position C<sub>3</sub> en C<sub>1</sub> est inactif.



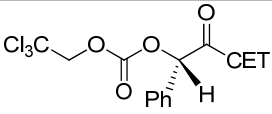
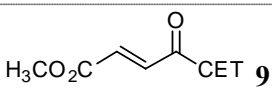
**152**

**Figure 21:** Ester réarrangé **152** de l'HHT

D'autre part, la suppression de la fonction hydroxyle en C'<sub>2</sub>, comme dans le composé **88**, entraîne une disparition totale de l'activité.<sup>137</sup> Enfin, il est indispensable que le carbone « quaternaire » soit en position alpha de carbonyle ; une perte importante d'activité étant observée si un carbone de plus est inséré entre le carbonyle et le carbone quaternaire comme dans la pseudodéoxyharringtonine **70** (voir Tableau 3).

La mise en évidence du rôle-clé joué par la chaîne latérale dans l'activité de ces esters naturels a conduit à la synthèse d'un grand nombre de dérivés possédant des parties acyles modifiées.<sup>6a,137,138,140,141,142</sup> la plupart de ces dérivés ayant été obtenus par traitement de la CET naturelle avec des chlorures d'acide divers. Cependant, parmi la cinquantaine de composés testés, seulement sept ont montré une activité contre la P-388 chez la Souris, et aucun ne s'est révélé plus actif que l'HHT **2** (Tableau 4).

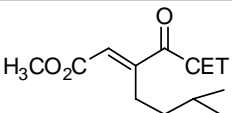
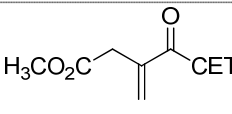
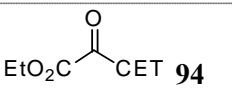
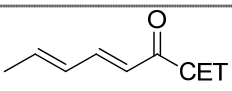
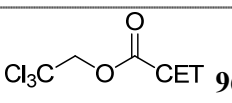
**Tableau 4:** Activités *in vivo* d'analogues synthétiques des esters de la CET contre la P388<sup>6a,33,140</sup>

Entrée	Composés (CET = céphalotaxyl)	Dosage (mg/kg)	T/C (%) <sup>*</sup>
1	HHT <b>2</b>	0,25 1,0	<b>244</b> <b>338</b>
2	 <b>90</b>	80 <sup>a</sup> 160 <sup>a</sup> 320 <sup>a</sup>	<b>138</b> <b>154</b> <b>136</b>
3	 <b>91</b>	80 <sup>b</sup> 40 <sup>b</sup> 20 <sup>b</sup> 10 <sup>b</sup> 4,4 <sup>d</sup>	<b>145</b> <b>134</b> 125 <b>136</b> <b>147</b>

140 K. L. Mikolajczak, C. R. Smith Jr., *U. S. Patent.*, 4,203,996, 20 mai **1980**.

141 S. Li, J. Dai, *Acta Chim. Sin.*, **1975**, 33, 75.

142 X. Ji, F. Zhang, X. Dong, *Acta Pharm. Sin.*, **1983**, 18, 299.

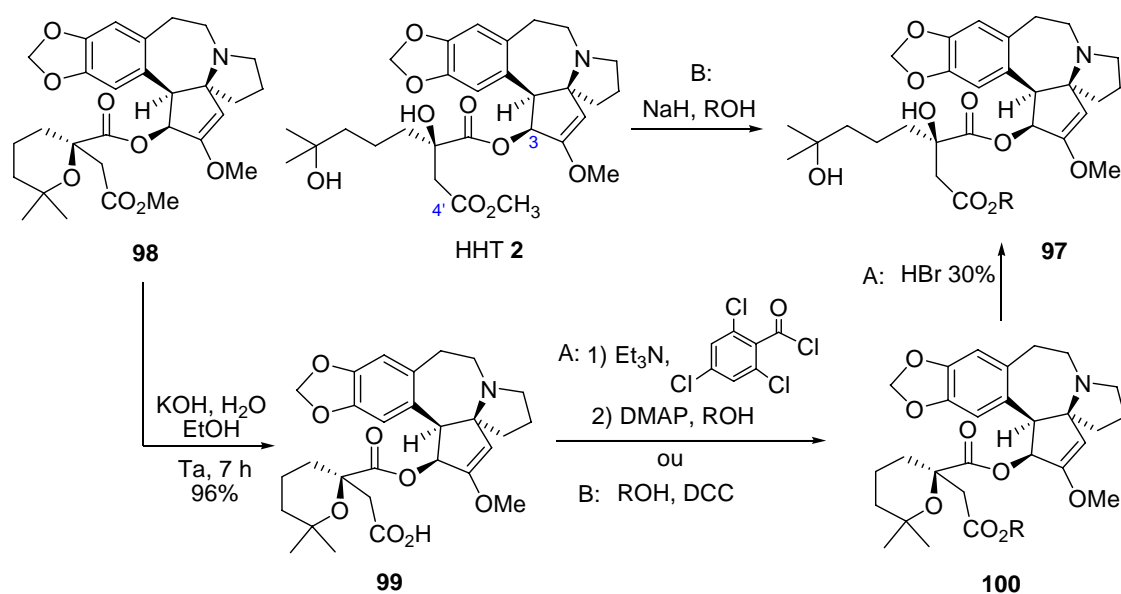
		1,9 <sup>d</sup>	<b>134</b>
4	 <b>92</b>	20 <sup>c</sup>	<b>131</b>
5	 <b>93</b>	40 <sup>d</sup> 80 <sup>d</sup> 160 <sup>d</sup> 240 <sup>d</sup> 365 <sup>d</sup>	<b>135</b> <b>173</b> <b>183</b> <b>169</b> <b>198</b>
6	 <b>94</b>	20 <sup>d</sup> 20 <sup>d</sup> 13 <sup>d</sup> 20 <sup>t</sup>	<b>135</b> <b>211</b> <b>154</b> <b>129</b>
9	 <b>95</b>	20 <sup>d</sup> 40 <sup>d</sup> 80 <sup>d</sup>	<b>130</b> 125 <b>150</b>
10	 <b>96</b>	8,8 <sup>d</sup> 20 <sup>d</sup> 40 <sup>d</sup> 80 <sup>d</sup> 160 <sup>d</sup> 320 <sup>d</sup>	<b>170</b> <b>195</b> <b>183</b> <b>183</b> <b>162</b> <b>172</b>

\*: voir tableau 3, p 43, a: véhicule = Saline, b: Eau+alcool+acétone, c: Eau+acétone, d : Eau+alcool, t: saline+tween 80.

Des analogues structuraux d'harringtonines ont été testés par Robin et collaborateurs sur la lignée cellulaire K562 dérivée de cellules de leucémie myéloïde chromosomique en transformation blastique (bcr-abl positive) (Tableau 5).<sup>143,144</sup> Les analogues de l'HHT **104-142** ont été préparés par transestérification de l'HHT ou par ouverture de l'anhydroHHT transestérifiée **98**, elle-même obtenue selon deux méthodes (A et B) à partir de l'acide correspondant **99**, avec un rendement de 21 à 82% (Schéma 9), tout comme les analogues **103** de l'HHT **3** et **146** de la drupangtonine **44**.

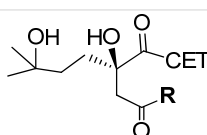

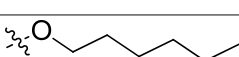
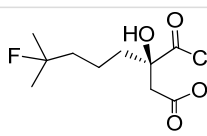
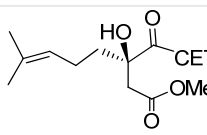
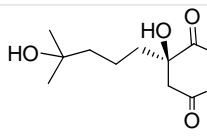

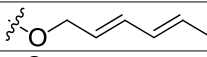
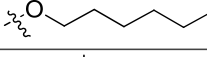
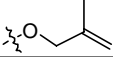
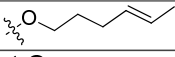
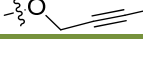
143 J.-P. Robin, R. Dhal, F. Drouye, J.-P. Marie, N. Radodevic, J. Robin, K. Souchaud, P. Bataille, *U. S. Patent.*, 6,579,869, 17 juin **2003**.

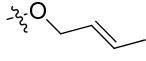
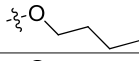
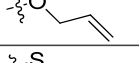


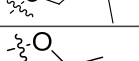
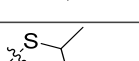
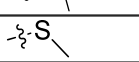
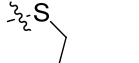
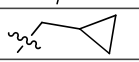
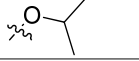
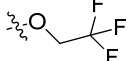
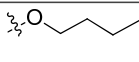
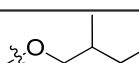
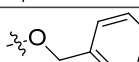
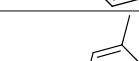
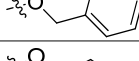
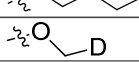
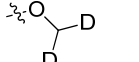
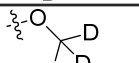
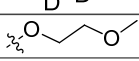
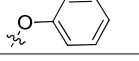
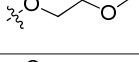
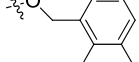
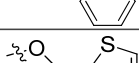

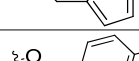
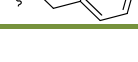
144 J.-P. Robin, R. Dhal, F. Drouye, J.-P. Marie, N. Radodevic, J. Robin, K. Souchaud, P. Bataille, *U. S. Patent.*, 7,285,546 B2, 23 oct. **2007**.



**Schéma 9 : Préparation d'analogues d'harringtonines**

**Tableau 5 : Quantité préparée et activité biologique d'harringtonines dérivées de l'HT (101) de l'HHT (104-138) et de la drupangtonine (139-140) testées sur lignée cellulaire K562**  
143,144

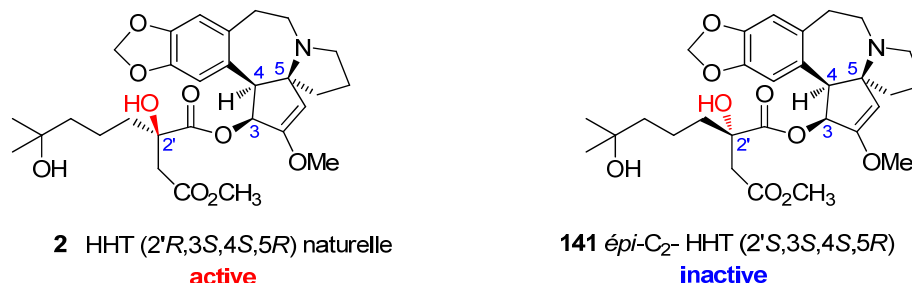
EN	Composés	R	Quantité mg	Rdt %	CI <sub>50</sub> (K562) ng/mL
1	(-)-CET 1	H	-	-	2000
2	 HT 3		-	-	30
3	101		30	22	7
4	 102	-	11	22	13,5
5	 103	-	20	21	17,5
6	 HHT 2		-	-	14
7	104		175	30	3,5
8	105		158	47	5
9	106		171	46,5	8,5
10	107		226	54	8,5
11	108		171	46,5	10,5

12	109		122	30	12,5
13	110		107	44	13
12	111		289	54	14,5
15	112		70	31,5	20
17	113		254	61	24
18	114		266	48	28
19	115		A:125 B:298	55 97	41
20	116		118	43	50
21	117		18	76	50
22	118		120	46	80
23	119		107	44	70
24	120		A:103 B: 143	50 39	80
25	121		122	23	100
27	122		249	51	9
28	123		146	44	29
29	124		141	31	6
29	125		213	45,5	4
30	126		245	43,3	24
31	127		56,5	56	18
32	128		51,7	50	21
33	129		110	60	25
35	130		174	78	12
36	131		A: 54 B: 46	47 40	10
37	132		100	55	25
38	133		62	34	8
39	134		85	49	5
40	135		47	28	3
41	136		100	58,6	18



42	<b>137</b>		90	54	20
43	<b>138</b>		147	82	27
44	 <b>139</b>		50	23,5	9
45	<b>140</b>		132	22	13,5

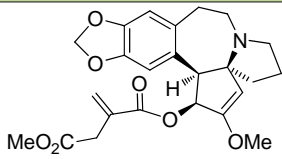
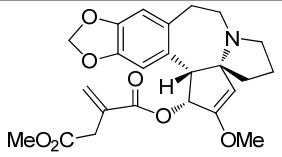
Un aspect essentiel de l'activité biologique des alcaloïdes de *Cephalotaxus* est l'influence des configurations absolues de leurs centres asymétriques, aussi bien celles du noyau pentacyclique que celles des différentes chaînes latérales. Concernant les chaînes latérales, les différentes études de cytotoxicité utilisant de l'HHT **2** hémisynthétique (mélange d'épimères en C2', provenant de l'estérification de la CET naturelle avec une chaîne acyle racémique) ont nécessité, pour obtenir la même activité qu'avec les molécules naturelles, des dosages deux fois plus importants. On peut donc conclure à une activité négligeable de l'épimère (2'S,3S,4S,5R) de l'HT **3** ou l'épimère (2'S,3S,4S,5R) **161** de l'HHT **2** par rapport aux molécules naturelles (Figure 31).<sup>6a</sup>



**Figure 22**

L'importance de la stéréochimie du noyau pentacyclique des esters de la CET sur leur activité biologique a été également mise en évidence par Mikolajczak.<sup>6a</sup> En effet, alors que le dérivé méthylitaconate synthétique (-)-**142**, préparé à partir de la céphalotaxine naturelle (-)-**1**, présente une activité significative contre la leucémie murine P-388, son énantiomère (+)-*ent*-**142**, préparé de la même façon, mais à partir de céphalotaxine synthétique (+)-**1**, est inactif. Effectivement, alors que (-)-**142** possède une activité significative dès la dose de 40 mg/kg, le même ordre d'activité n'est observé qu'à partir de 480 mg/kg pour son antipode (+)-*ent*-**142** (Tableau 6).

**Tableau 6:** Influence de la stéréochimie du noyau tétracyclique des esters de la CET sur leur activité biologique dans la P388<sup>6a</sup>

Composé	Structure	Dose (mg/kg)	T/C (%) <sup>a</sup>
(-)-142		40	135
		80	173
(+)-142		480	132

a : voir tableau 3 page 50

L'équipe de Kobayashi a remarqué que la cytotoxicité des céphalezomines K **20** et L **21** avec une chaîne latérale est plus puissante contre les cellules KB que contre les cellules L1210 tandis que c'est l'inverse pour les celles sans chaîne latérale de type céphalezomines G et H **28-29**.<sup>35</sup> La céphalezomine J **52** avec une chaîne latérale de type sucre identifiée comme le  $\beta$ -D-glucopyranose possède une faible cytotoxicité (Tableau 7). En comparant les cytotoxicités de ces composés, le type « drupacine » et le type « céphalotaxine » avec une chaîne latérale **16**, **17**, **18**, **19** et **3-6** ont montré une cytotoxicité puissante, alors que les composés sans chaîne latérale **1**, **23**, **26** et **27** montrent une cytotoxicité relativement faible. Il est à noter que la plupart de ces alcaloïdes a montré une cytotoxicité plutôt plus puissante contre les cellules KB que contre les leucémies L1210 (Tableau 7).

Les composés 11 $\alpha$ -hydroxy-homodéoxyHT **49**, 11 $\beta$ -hydroxy-homodéoxyHT **50** et 11 $\beta$ -hydroxy-déoxyHT **51** ont montré des activités contre les cellules de la P-388 avec des valeurs CI<sub>50</sub> de 0,38, 0,33 et 0,17  $\mu$ g/ mL respectivement, tandis que la drupangtonine **44** a montré la plus forte activité, 7,5 ng/mL,<sup>27</sup> comparable à celle de la déoxyharringtonine **5**<sup>26</sup> (Figures 3 et 12).

Des analogues structuraux d'harringtonines ont été testés par Gin et Djaballah<sup>145</sup> sur plusieurs lignées cellulaires humaines hématopoïétiques et de tumeurs solides (Tableaux 8 et 9), ainsi que l'HHT **2**, la déoxyHT **5**, l'homodéoxyHT **6**, et l'anhydroHT **143**<sup>146</sup> qui sont parmi les alcaloïdes antileucémiques de *Cephalotaxus* les plus actifs (Figure 23).

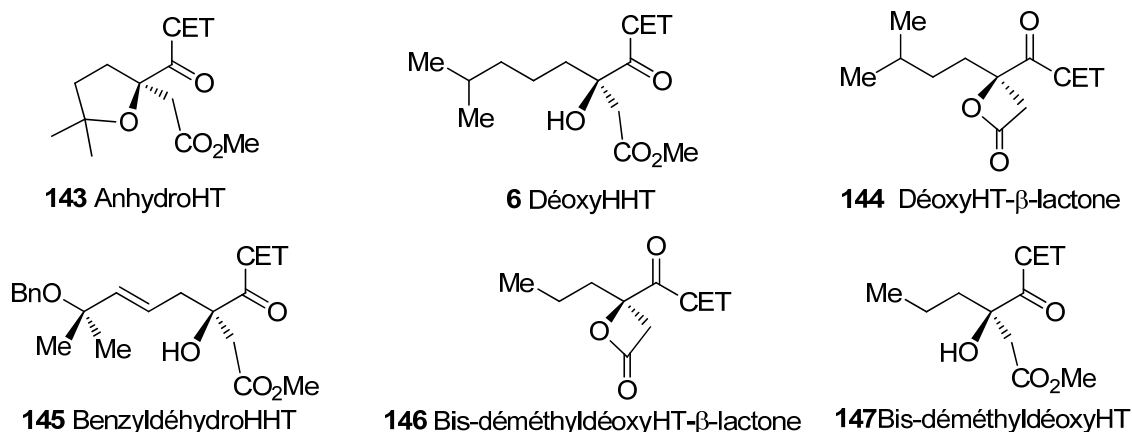
145 J. D. Eckelbarger, J. T. Wilmot, M. T. Epperson, C. S. Thakur, D. Shum, C. Antczak, L. Tarassishin, H. Djaballah, D. Y. Gin, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4293-4306.

146 Isolée de *C. fortunei* Hook f. avec la néoharringtonine **13**: D. Z. Wang, G. E. Ma, R. S. Xu, *Yaoxue Xuebao (Acta Pharm. Sinica)*, **1992**, *27*, 173; *Chem. Abstract*, **117**, 154640k.

**Tableau 7:** Cytotoxicité des alcaloïdes de la CET et des céphalezomines A-L contre les cellules de L1210<sup>35</sup>, P-388<sup>27</sup> et KB<sup>35</sup>

Composés	CI <sub>50</sub> (µg/mL)		
	L1210 <sup>35</sup>	KB <sup>35</sup>	P-388 <sup>27</sup>
Céphotaxine <b>1</b>	3	0,90	-
11-hydroxyCET <b>26</b>	2,4	0,75	-
DéméthylCET <b>23</b>	3,8	0,87	-
Drupacine <b>27</b>	0,84	0,99	-
HT <b>3</b>	2	0,74	-
IsoHT <b>4</b>	0,14	0,22	-
DéoxyHT <b>5</b>	<b>0,0082</b>	<b>0,0079</b>	<b>0,0075</b>
HomodéoxyHT <b>6</b>	0,014	0,010	0,056
NordéoxyHT <b>7</b>	-	-	0,027
BishomodéoxyHT <b>8</b>	-	-	0,024
Céphalezomines A <b>45</b>	0,067	0,020	-
Céphalezomines B <b>46</b>	0,030	0,024	-
Céphalezomines C <b>16</b>	0,88	0,078	-
Céphalezomines D <b>17</b>	7,6	0,40	-
Céphalezomines E <b>18</b>	0,68	0,18	-
Céphalezomines F <b>19</b>	0,10	0,084	-
Céphalezomines G <b>28</b>	8	>30	-
Céphalezomines H <b>29</b>	8,6	>30	-
Céphalezomines J <b>52</b>	12	5,6	-
Céphalezomines K <b>20</b>	1,2	0,036	-
Céphalezomines L <b>21</b>	3,6	0,044	-

Les résultats ont montré pour la première fois une influence de la structure de la chaîne latérale sur la susceptibilité à la résistance multiple aux drogues (MDR). La déoxyHT **5** est seulement 10 fois moins active contre la lignée résistante à la vincristine HL-60/RV+ (CI<sub>50</sub> 0,22 µM) que contre la lignée sensible HL-60 (CI<sub>50</sub> 0,02 µM), indiquant une diminution d'activité  $\approx$  10 fois (Tableau 8), comme pour le dérivé  $\beta$ -lactone **144** (avec un plus faible niveau de cytotoxicité) (Figure 32). Les esters testés sont tous puissamment actifs contre la lignée sensible HL60 (CI<sub>50</sub> < 0,08 µM), alors qu'une grande différence d'activité est observée contre la lignée "résistante" HL60/RV+.



**Figure 23**

**Tableau 8:** Effet antitumoral comparatif d'esters de CET contre des lignées HL60 sensibles ou résistantes à la vincristine.<sup>145</sup>

Composés	CI <sub>50</sub> (μg/mL)		Index de résistance	ClogP
	HL-60	HL-60/RV <sup>+</sup>		
DéoxyHT <b>5</b>	0,02	0,22	11	1,93
HHT <b>2</b>	0,02	2,50	125	0,95
HomodéoxyHT <b>6</b>	0,03	0,10	3,3	2,33
<b>145</b>	0,01	0,19	19	2,80
<b>146</b>	0,08	1,00	12	1,21

L'HHT **2** montre une diminution d'activité d'un facteur 125 (index de résistance (IR) = 125), alors que les esters déoxyHT **5**, homodéoxyHT **6**, le BenzylldéhydroHHT **145**, et le Bis-déméthylldéoxyHT **147** ont des IR beaucoup plus faibles de 11, 3, 19, et 12 respectivement, indiquant que ces derniers sont significativement moins susceptibles à la MDR et les lignées tumorales peuvent donc être considérées sensibles à ces produits. Une explication possible pour la plus grande susceptibilité MDR de l'homoharringtonine **2** est sa plus faible lipophilie due à la structure de sa chaîne latérale, la rendant bon substrat pour les pompes d'efflux.

Les composés ayant une valeur de clogP supérieure à 1,2 conduisent généralement à une faible susceptibilité à la MDR (i.e., IR = 19 pour les esters **5**, **6**, **145**, et **147**). L'exception est l'HHT **2**, qui a une valeur relativement faible de clogP (0,95, relativement plus polaire) qui reflète une susceptibilité à la MDR (i.e., IR = 125). Tous ces composés montrent un large spectre d'activité cytotoxique, à l'exception de la lignée Y79 de rétinoblastome (Tableau 9), ce qui peut être attribué à la surexpression des gènes de MDR dans cette lignée.

**Tableau 9 : Cytotoxicité de la déoxyHT 5 et des esters de céphalotaxine 143-147**

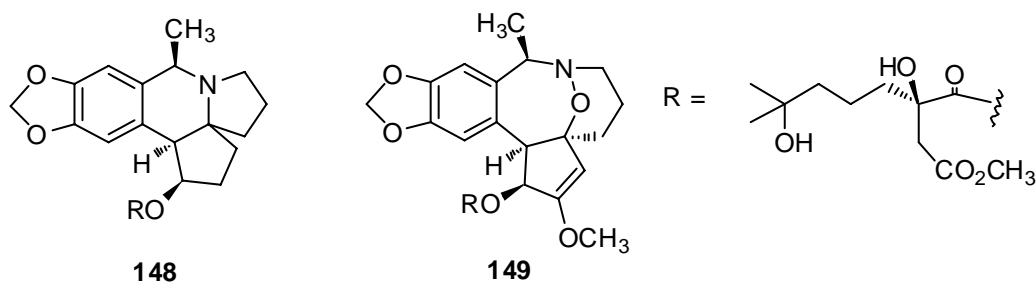
Lignée Cellulaire	Cytotoxicité CI <sub>50</sub> (µg/mL)					
	5	144	143	145	146	147
HL-60	0,02	2,68	22,7	0,01	5,73	0,08
HL-60/RV <sup>+</sup>	0,22	21,8		0,19	40,30	0,80
JURKAT	0,04	5,71	42,99	0,03	12,01	0,19
ALL3	< 0,1 <sup>b</sup>	1,47	> 100 <sup>a</sup>	< 0,01	4,24	0,16
NCEB1	0,07	8,62	> 100 <sup>a</sup>	0,06	39,24	0,50
JEKO	0,08	10,48	> 100 <sup>a</sup>	0,08	25,1	0,56
MOLT-3	0,02	2,68	26,83	0,01	6,41	0,06
SKNLP	< 0,1 <sup>b</sup>	6,46	5,34	< 0,01	10,04	0,11
Y79	70,59	0,095	> 100 <sup>a</sup>	> 1,00	> 1,00	> 100 <sup>a</sup>
PC9	0,03	0,039	29,08	0,04	11,29	0,13
H1650	0,04	>1,00 <sup>a</sup>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
H1975	0,06	4,23	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
H2030	0,10	4,53	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
H3255	0,08	8,42	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
A431	0,06	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
HeLa	0,04	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TC71	0,06	12	> 100 <sup>a</sup>	0,03	24	0,20
HTB-15	0,20	52	> 100 <sup>a</sup>	0,10	58	0,50
WD0082	0,10	5	> 100 <sup>a</sup>	0,05	11	0,20

*a* Plus forte concentration testée

*b* plus faible concentration testée donnant 100% de mort cellulaire

### I.8.2 Influence du cœur polycyclique

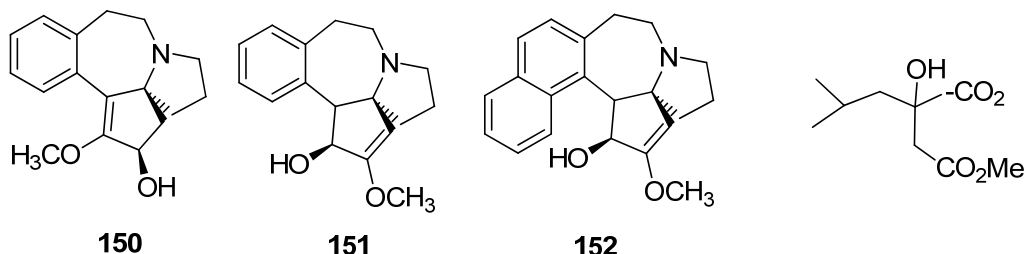
Les études de relation structure-activité n'ont pas encore été étendues de façon systématique à la structure du noyau pentacyclique de la céphalotaxine. Des dérivés dans lesquels la partie alcaloïde polycyclique a été modifiée comme 148 et 149,<sup>138,147</sup> ne présentent aucune activité cytotoxique (Figure 24).



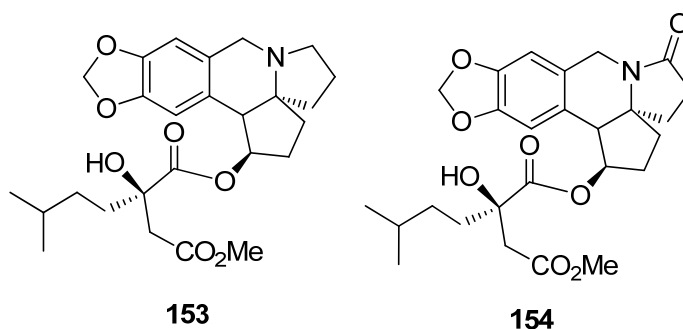
**Figure 24**

147 I.Takano, I. Yasuda, M. Nishijima, Y. Hitotsuyanagi, K. Takeya, H. Itokawa *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8251-8254.

Différents dérivés ont été synthétisés par plusieurs équipes comme celles de Royer<sup>148</sup> (Figure 25) et de Tietze (Figure 26)<sup>149</sup> mais aucune activité biologique n'a été rapportée dans la littérature. Les dérivés **150-152** seuls non couplé n'ont pas montré d'activité significative.<sup>150</sup>



**Figure 25**



**Figure 26**

D'autre part, la drupacine **27** est un analogue naturel de la céphalotaxine qui possède un pont oxygéné dont certain de ses esters ont montré des activités biologiques intéressantes (figure 8 p 20).

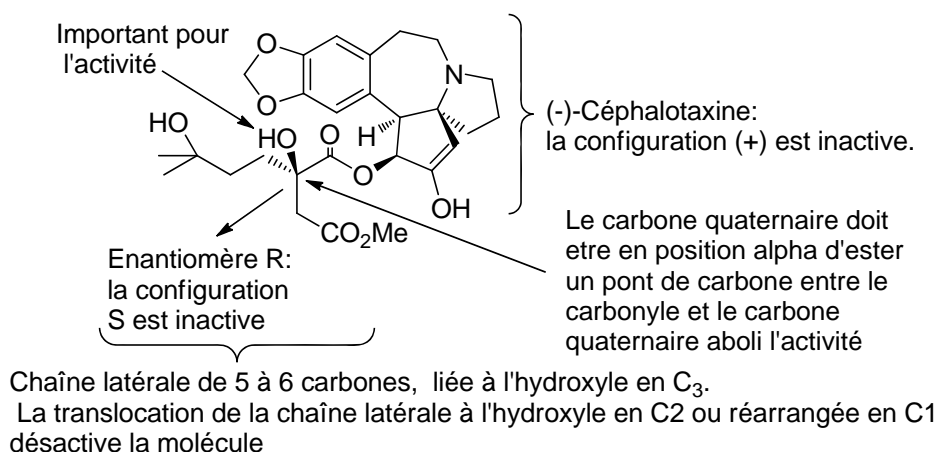
### I.8.3 Conclusion

Nous pouvons résumer les effets la relation sturture-activité par la figure 27 qui met en évidence que seule la combinaison de la (-)-céphalotaxine avec une chaîne latérale correctement fonctionnalisée et optquement active de configuration R permet une interaction efficace avec le ribosome et un blocage de la synthèse peptidique à l'origine de l'activité antileucémique de l'HHT et de ses analogues.

148 F. Berhal, J.Pérard-Viret, J. Royer; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 325–332

149 L. F. Tietze, H. Braun, P. L. Steck, A.Serry, A. El Bialy, N. Teolle, and A. Dufert *Tetrahedron* , **2007**, 63(28), 6437-6445

150 Communication privé



**Figure 27:** Points significatifs de la relation structure activité de l'HHT

## I.9 Perspectives

Plusieurs directions semblent actuellement importantes pour les recherches futures. Tout d'abord, une méthode d'analyse quantitative par HPLC permet désormais de détecter la présence d'HHT dans le sang à des taux extrêmement bas.<sup>151</sup> Par ailleurs, les études de combinaison entre plusieurs agents anticancéreux et l'HHT pourraient aboutir à de nouvelles thérapies plus efficaces dans le traitement de la leucémie. Comme récemment montré dans l'étude de phase III menée en Chine.

L'apparition d'une résistance à l'HHT est en cours d'étude et le rôle-clé de la glycoprotéine G dans le processus de rejet de l'HHT a été mis en évidence.<sup>152</sup>

Grâce à des études de pharmacomodulation, conduites tant sur la chaîne latérale que sur le cœur polycyclique, des composés de seconde génération, moins toxiques et agissant sur un ensemble de tumeurs plus large, pourraient voir le jour, ainsi que des dérivés modulés pour traiter d'autres pathologies comme le paludisme induit par des plasmodiums, celui-ci étant la cause majeure de décès dans le monde avec un problème de résistances aux traitements.

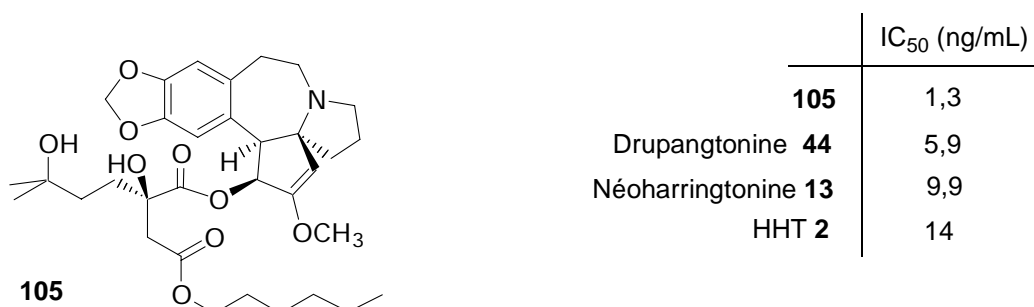
Par exemple, le composé **105** produit par Oncopharm semble être dix fois plus actif que l'HHT (test cellulaire *in vitro*) contre des cellules leucémiques K-562.<sup>153</sup> Par ailleurs, la recherche de nouveaux esters naturels apparentés à l'HHT se poursuit. Ainsi, la drupangtonine **44** (Figure 9, p.22) et la néoharringtonine **13** (Figure 6, p.17) isolées

151 (a) Y. P. Chan, F. W. Lee, T. S. Siu, *J. Chromatogr.*, **1989**, 496, 155-166. (b) J. He; A. P. Cheung; E. Wang, E. Struble, K. Fang, N. Nguyen; P. Liu, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2000**, 22, 541-554.

152 D. C. Zhou, S. Ramond, F. Viguié, A. M. Faussat, R. Zittoun, J. P. Marie, *Int. J. Cancer*, **1996**, 65, 365-371.

153 J-P. Robin, R. Dhal, F. Drouye, J-P. Marie, N. Radošević, J. Robin, F. Souchaud, P. Bataille, *PCT Int. Appl.*, **2003**, 06579869.

respectivement en 1996<sup>8</sup> et 1997<sup>32</sup> montrent une activité supérieure à l'HHT contre la leucémie murine P-388 (Figure 28).



**Figure 28**

Outre ses propriétés antimitotiques, l'HHT possède une activité antitumorale sur l'endothélium vasculaire. En effet, elle agit en inhibant l'angiogénèse responsable de la vascularisation de la tumeur.<sup>154</sup>

Les esters de *Cephalotaxus* ou harringtonines et leurs analogues sont ainsi des molécules très importantes à synthétiser dans le cadre du traitement de leucémie. Les efforts continus pour développer cette molécule ont abouti à son agrément comme médicament orphelin en Europe pour le traitement de la LMC en 2004<sup>155</sup> et son autorisation de mise sur le marché par le FDA en 2012 pour le traitement de la LMC.

En vue de l'utilisation en thérapeutique de l'HHT **2**, il est donc important de disposer d'une synthèse efficace de la (-)-CET **1** qui pourrait permettre de s'affranchir de la ressource végétale rare.

<sup>154</sup> Z. Wang, B. Zhao, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* **2004**, *Chem Abstract*, 143, 20014.

<sup>155</sup> EMA/COMP/44012/2004, 5 March, **2013**, Rev.2



## II. Synthèses de la Céphalotaxine

### II.1 Généralités

Les activités anticancéreuses significatives et les structures chimiques pentacycliques<sup>156</sup> uniques ont fait des alcaloïdes de *Cephalotaxus* des cibles attrayantes pour les chimistes de synthèse. Depuis la publication des toutes premières synthèses de la (±)-CET par Weinreb<sup>157a</sup> et Semmelhack<sup>158</sup> en 1972, une vingtaine de synthèses totales ont été décrites dans la bibliographie (tableaux 10 et 11), et autant de synthèses énantiosélectives de la (-)-CET de configuration naturelle ont été publiées.<sup>159</sup>

La CET **1** comporte deux unités structurales qui imposent des choix stratégiques pour sa synthèse: un système pyrrolobenzazépine ABC et une unité azaspiranique CD (Schéma 10). Les trois centres asymétriques contigus en C3, C4 et C5 sont situés sur le cycle D. Weinreb,<sup>40</sup> a montré que la jonction B-D est thermodynamiquement favorisée et que le contrôle de la configuration relative en C3 est effectué lors de la réduction de carbonyle de la céphalotaxinone **22**.

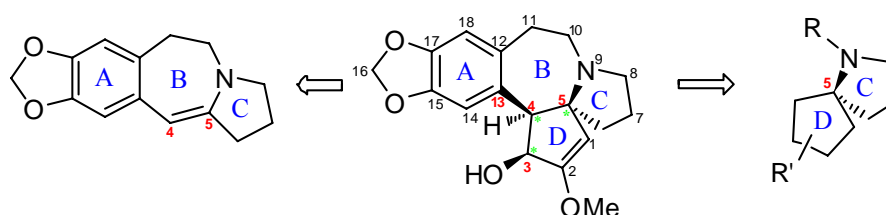


Schéma 10

Nous présentons les stratégies publiées à ce jour selon la déconnexion principale employée pour la formation du cycle B (Tableaux 10 et 11). Les synthèses énantiosélectives sont regroupées à la fin du paragraphe car, dans ces cas, c'est aussi la méthode de contrôle des centres asymétriques qui devient le point-clé de la stratégie utilisée. Ces synthèses seront présentées avec le souci de faire apparaître les étapes et intermédiaires clés.

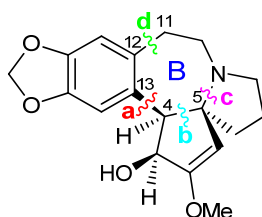
156 Dans la numérotation ABCD des cycles, le cycle méthylène-dioxy n'est pas pris en compte (groupement protecteur).

157 J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7172-7173.

158 (a) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8629-8630. (b) S. M. Weinreb, M. F. Semmelhack, *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 158-164.

159 (a) H. Abdelkafi, B. Nay, *Nat. Prod., Rep.*, **2012**, 29, 845-869. (b) M. Pizzonero, F. Dumas, J. d'Angelo, *Heterocycles*, **2005**, 66, 31-37. (c) B. M. Trost, D. A. Bringley, P. S. Seng, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 234-237. (d) Q.-W. Zhang, K. Xiang, Y.-Q. Tu, S.-Y. Zhang, X.-M. Zhang, Y.-M. Zhao, T.-C. Zhang, *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 894-898. (e) M.G. Gonçalves-Martin, S. Sigmantas, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, 95, 2502-2514. (f) Z.-W. Zhang, X.-F. Zhang, J. Feng, Y.-H. Yang, C.-C. Wang, J.-C. Feng, S. Liu, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 786-790.

**Tableau 10 : Synthèses de la céphalotaxine racémique**



Synthèses racémiques					
Auteurs (année)	Nombre d'étapes	Déconnection du cycle B	RG %	Matière première*	Page
Weinreb (1972)	13	<b>a</b>	2,7	Pipéronal <b>155</b>	66
Dolby (1972)	12	<b>d</b>	0,6	Pipéronal <b>155</b>	67
Weinstein (1975)	13	<b>a</b>	2,3	Benzodioxole <b>167</b>	68
Snieckus (1976)	14	<b>a</b>	1,6	Pipéronal <b>155</b>	68
Danishefsky (1990)	18	<b>b</b>	0,5	Pipéronal <b>155</b>	69
Li (2005)	16	<b>a</b>	0,5	Pipéronal <b>155</b>	70
Semmelhack (1972)	12	<b>a</b>	7,2	Pipéronal <b>155</b>	70
Hanaoka (1986)	12	<b>a</b>	6,2	Acide homovératrique <b>190</b>	72
Kuehne (1988)	11	<b>a</b>	11,2	Pipéronal <b>155</b>	73
Tietze (1997)	12	<b>a</b>	3,3	Pipéronal <b>155</b>	75
Suga et Yoshida (2003)	17	<b>a</b>	1,9	Pipéronal <b>155</b>	76
Stoltz (2007)	13	<b>a</b>	2,9	Pipéronal <b>155</b>	77
Li (2007)	13	<b>a</b>	4,0	Acide homovératrique <b>206</b>	79
Yang et Liu (2008)	15	<b>a</b>	7,1	Acide homovératrique <b>206</b>	79
Bubnov (2008)	16	<b>a</b>	2,6	Acide homovératrique <b>206</b>	80
Fuchs (1988)	22 + 1 HPLC	<b>c</b>	4,6	Pipéronal <b>155</b>	82
Mariano (1994)	23	<b>c</b>	1,0	Pipéronal <b>155</b>	83
Li (2011)	18	<b>c</b>	0,13	Pipéronal <b>155</b>	85
Jiang (2013)	19	<b>c</b>	0,89	Pipéronal <b>155</b>	86
Ikeda (1993)	19	<b>d</b>	18	Pipéronal <b>155</b>	88
Nagasaka (2002)	19	<b>a</b>	5,6	Pipéronal <b>155</b>	89
Li (2003)	17	<b>c</b>	2,0	Pipéronal <b>155</b>	91
(2005)	15		2,6		92
Tu et Zhang (2009)	25	<b>c</b>	0,8	Pipéronal <b>155</b>	93

\* Pour le cycle A

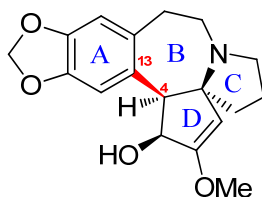
Il est apparent d'après ce tableau 10 que la plupart des synthèses (14/21) de la (±)-CET **1** procèdent par la déconnexion C<sub>4</sub>-C<sub>13</sub> avec un nombre d'étapes compris de 11-13 (Semmelhack, Dolby, Kuehne, Tietze, Weinreb, Weinstein, Stoltz, Snieckus, Hanaoka et Li) à 23-25. L'approche la plus efficace est celle de Kuehne qui réalise une synthèse en seulement 11 étapes et 11,2% de rendement global (rendement moyen de 84% par étape) alors qu'Ikeda décrit une synthèse en 19 étapes avec 18% de rendement global (rendement moyen de 91,5% par étape).

**Tableau 11 : Synthèses asymétriques de la (-)-céphalotaxine et (+)-céphalotaxine**

Synthèses asymétriques					
Auteurs (année)	Nombre d'étapes	Déconnection du cycle B	RG % ee%	Matière première <sup>a</sup> Source de chiralité	Page
Weinreb-Merk <sup>b</sup>	15	<b>a</b>	5,3 98,5	Pipéronal <b>155</b> Acide <i>L</i> -(+)-tartrique	96
Zhong (1994) <sup>b</sup>	16	<b>a</b>	nd	Pipéronal <b>155</b> Acide <i>L</i> -(+)-tartrique	97
El Bialy 1 (2002) <sup>b</sup>	18	<b>d</b>	1,5 89	Pipéronal <b>155</b> Acide <i>L</i> -(+)-malique	97
El Bialy 2 (2002) <sup>b</sup>	14	<b>a</b>	10,8 89	Benzodioxole <b>167</b> <i>D</i> -proline	98
Mori (1995) <sup>b</sup>	18	<b>a</b>	1,6 86	Acide homovératrique <b>206</b> <i>D</i> -Proline	99
Ikeda (1999) <sup>b</sup>	19	<b>d</b>	5,4 88	Benzodioxole <b>167</b> <i>D</i> -Proline	101
Hayes 1 (2008) <sup>b</sup>	22	<b>a</b>	0,2 75	Pipéronal <b>155</b> <i>L</i> -proline	102
Tietze (1999) <sup>b</sup>	13	<b>a</b>	3,1 87	Pipéronal <b>155</b> Oxazaborolidine <b>403</b>	104
Gin (2008) <sup>b</sup>	24	<b>a</b>	1,6 89	Benzodioxole <b>167</b> <i>D</i> -Ribose	105
Ishibashi (2008) <sup>b</sup>	17	<b>a</b>	1,3 99,6	Pipéronal <b>155</b> Acide <i>D</i> -tartrique	108
Nagasaka (1997) <sup>b,c</sup>	15 + 1 HPLC	<b>a</b>	6,2 99	Pipéronal <b>155</b> ( <i>R,R</i> )-(-)-2,3-Butanediol	109
Royer (2004) <sup>b</sup>	17	<b>a</b>	8,3 98	Pipéronal <b>155</b> ( <i>S</i> )-1-naphtyléthylamine	110
Dumas & d'Angelo (2005) <sup>b</sup>	20	<b>a</b>	4,2 91	Pipéronal <b>155</b> ( <i>R</i> )-1-phényléthylamine	112
Mariano 1 (2006) <sup>b</sup>	23	<b>a</b>	0,6 99	Pipéronal <b>155</b> AchE (anguille électrique)	113
Mariano 2 (2006) <sup>b</sup>	18	<b>a</b>	0,5 95	Pipéronal <b>155</b> AchE (anguille électrique)	115
Stoltz (2007) <sup>b,c</sup>	11	<b>a</b>	1,0 97,5	Pipéronal <b>155</b> <i>L</i> -(-)-éphédrine	116
Hayes 2 (2008) <sup>b</sup>	21	<b>a</b>	0,4 78,8	Pipéronal <b>155</b> <i>L</i> -proline	118
Tu (2010) <sup>b</sup>	13	<b>a</b>	3,3 99	Pipéronal <b>155</b> Acide phosphorique <b>522</b>	120
Renaud (2012) <sup>b</sup>	25	<b>a</b>	0,9 97	Pipéronal <b>155</b> Cat. de Noyori ( <i>S,S</i> )- <b>526</b>	121
Trost (2012) <sup>c</sup>	15	<b>d</b>	16 91	Pipéronal <b>155</b> phosphoramidite chiral <b>539</b>	124

<sup>a</sup> Pour le cycle A ; <sup>b</sup> synthèse de (-)-**1**; <sup>c</sup> synthèse de (+)-**1**; nd : non donné

## II.2 Synthèses utilisant la déconnexion C<sub>4</sub>-C<sub>13</sub> dans la formation du cycle B



### II.2.1 Synthèse de Weinreb

En 1972, Weinreb et Auerbach décrivent la première synthèse totale de la céphalotaxine **1**,<sup>160</sup> à partir du pipéronal **155** qui fournit le système méthylènebenzodioxole et l'atome C<sub>11</sub>. La stratégie proposée permet d'accéder à la céphalotaxine racémique **1** en 13 étapes avec un rendement global de 2,7% (Schéma 11).

A partir du pipéronal **155**, Weinreb reprend la synthèse de Shepard<sup>161</sup> pour accéder à l'acide carboxylique correspondant **156** dont l'estérification par le prolinol **157** apporte le cycle C. La fonction hydroxyle de **158** est oxydée en aldéhyde, ce qui permet ensuite de former le cycle B *via* une réaction de Friedel et Crafts, Weinreb construit ainsi le système ABC en 10 étapes avec un rendement de 24%. L'énamine **159** est acylée par l'anhydride mixte **160** qui apporte les trois derniers atomes de carbone. La dicétone **161** est alors cyclisée selon la méthode de Muxfeldt<sup>162</sup> pour donner la desméthylcéphalotaxinone **35**. En présence de 2,2-diméthoxypropane **163** et d'APTS, se forme régiosélectivement la céphalotaxinone **22**. Finalement la réduction au borohydrure de sodium de la fonction cétone de **22** permet d'accéder à la céphalotaxine **1** sous sa forme racémique. Notons qu'il propose également un dédoublement utilisant l'acide *L*-tartrique pour obtenir la (-)-céphalotaxine **1** naturelle optiquement active.

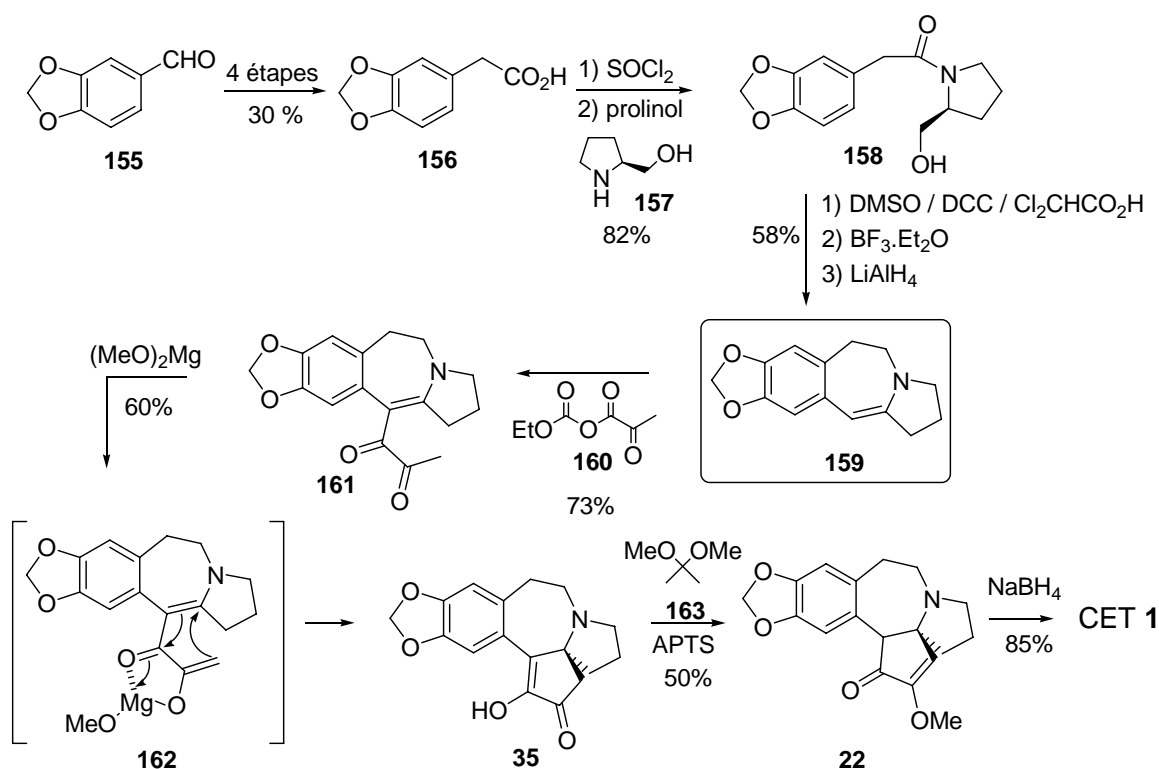
Par la suite, en collaboration avec le groupe Merck et pour le développement de l'HHT avec le NIH, la synthèse de la céphalotaxine a été considérablement simplifiée dans ses traitements et purifications, permettant d'augmenter le rendement global de 4,5% à 10,4%. Par exemple, la transformation de la desméthylcéphalotaxinone **35** en céphalotaxinone **22** est quantitative.<sup>163</sup>

160 (a) J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7172-7173 (b) S. M. Weinreb, J. Auerbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2503-2506.

161 E. R. Shepard, H. D. Porter, C. K. Noth, C. K. Simmans, *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 568-576.

162 H. Muxfeldt, M. Weigele, V. Van Rhee, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3573-3574.

163 S. M. Weinreb, communication privée. Contrat N° NIH-72-2002.



**Schéma 11: Synthèse de Weinreb**

Par la suite, différents auteurs (Dolby<sup>164</sup> en 1972, Weinstein<sup>165</sup> en 1975, Snieckus<sup>166</sup> en 1976 et Danishefsky<sup>167</sup> en 1990) s'inspireront de cette voie d'accès pour développer des synthèses formelles de la céphalotaxine 1 en proposant des stratégies différentes pour l'élaboration de l'énamine 159.

### II.2.1.1 Synthèse formelle de Dolby

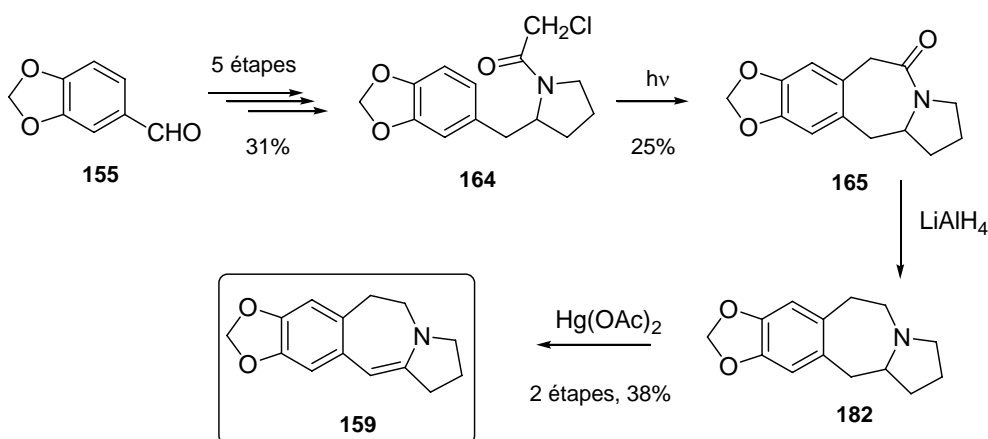
En 1972, Dolby prépare l'énamine 159 en 8 étapes à partir du pipéronal 155 avec un rendement global de 3%.<sup>164</sup> Le cycle B est formé par fermeture de la liaison C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> induite par activation photochimique (164→165, Schéma 12). La fonction lactame est ensuite réduite par LiAlH<sub>4</sub> et la double liaison endocyclique est formée par oxydation à l'acétate de mercure.

164 L. J. Dolby, S. J. Nelson, D. Senkovich, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3691-3695.

165 B. Weinstein, A. R. Craig, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 875-878.

166 I. Tse, V. Snieckus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 505-506.

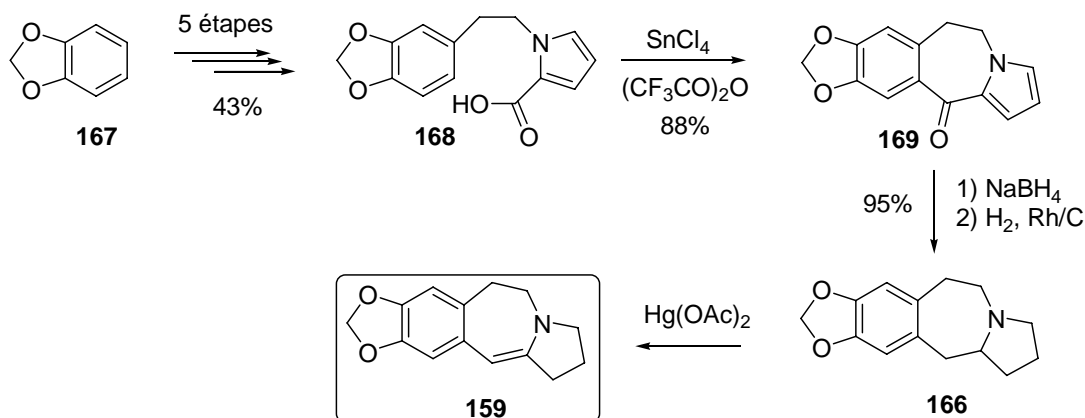
167 F. G. Fang, M. E. Maier, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 831-838.



*Schéma 12 : Synthèse formelle de Dolby*

### II.2.1.2 Synthèse formelle de Weinstein

En 1976, Weinstein propose un accès à cette même énamine **159** en 9 étapes à partir du benzodioxole **167** avec un rendement global de 15%.<sup>165,166</sup> Le cycle B est ici formé par réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire du précurseur **168**. Le cycle pyrrole et le carbonyle du composé **169** sont réduits en deux étapes pour donner l'amine **166** qui est oxydée en énamine **159** selon la méthode développée par Dolby (Schéma 13).



*Schéma 13 : Synthèse formelle de Weinstein*

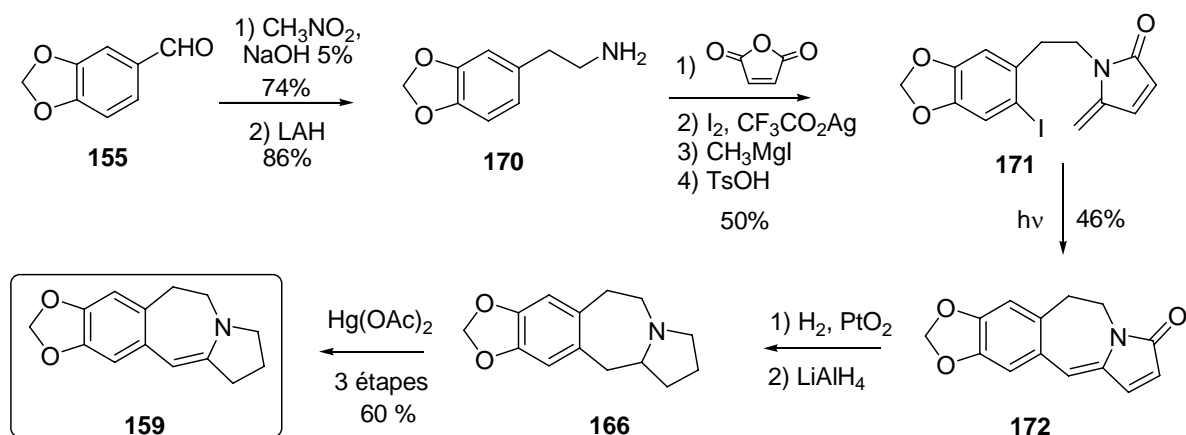
### II.2.1.3 Synthèse formelle de Snieckus

En 1976, Snieckus obtient l'énamine **159** en 10 étapes à partir du pipéronal **155** via l'amine **170**,<sup>168,169</sup> avec un rendement global de 9%. L'étape-clé est une cyclisation radicalaire photochimique du dérivé iodé **171**. La diénamide **172** obtenue est ensuite réduite

168 N. A. Lange, W. E. Hambourger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 3865-3867.

169 M. Erne, F. Ramirez, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 912-916.

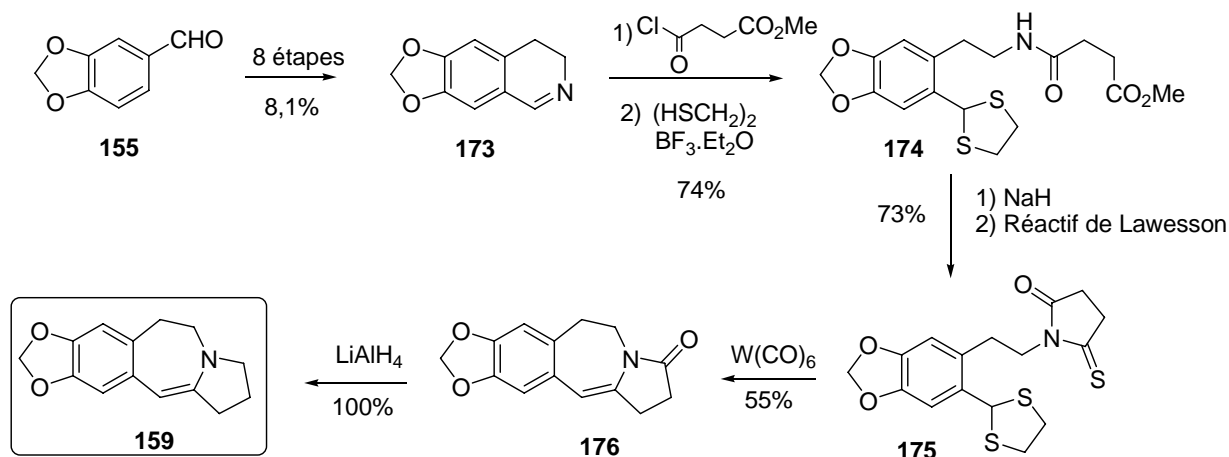
en deux étapes pour fournir l'amine **166**. Celle-ci est ensuite transformée en l'énamine **159** selon le protocole décrit précédemment (Schéma 14).



*Schéma 14 : Synthèse formelle de Snieckus*

#### II.2.1.4 Synthèse formelle de Danishefsky

En 1990, Danishefsky synthétise l'énamine **159** en utilisant un couplage au tungstène hexacarbonyle pour former le cycle B (**175**→**176**, Schéma 15). Pour obtenir son précurseur, il transforme la norhydrastinine **173**<sup>167,170</sup> obtenue en 7 étapes et 8% de rendement à partir du pipéronal **155** via l'acide homopipéronylique. Cette synthèse de l'énamine **159** s'effectue en 14 étapes avec un rendement global de 2,4%, permettant d'accéder à la CET en 18 étapes et 0,44% de rendement global.



*Schéma 15 : Synthèse formelle de Danishefsky*

170 R. Marsden, D. B. Maclean, *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 1392-1399. b) C. E. Slemon, L. C. Hellwig, J-P. Ruder, E. W. Hoskins, D. B. Maclean, *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 3055-3060.

### II.2.1.5 Synthèse formelle de Li

En 2005 Li et ses collaborateurs ont proposé une synthèse formelle de l'intermédiaire de Dolby-Weinreb (Schémas 11-12, p 67-68), à partir de l'amino-cétone cyclique allylée **177** (Schéma 16).<sup>171</sup> La dione correspondante **178** est obtenue par oxydation de Wacker avec un rendement de 82%. De façon inattendue, au lieu de fournir l'alkylation de l'énamine par l'énol **179**, la réduction de l'amine-dione **178** avec la poudre de zinc dans l'acide acétique glacial à chaud produit majoritairement la benzazépine de Dolby **166**<sup>164</sup> avec un rendement de 50% accompagnée de l'amino-cétone **180** (15%). La déshydrogénation oxydante de **166** par Hg(OAc)<sub>2</sub> en solution aqueuse d'acide acétique à chaud fournit l'énamine **159** avec 34% de rendement. La (±)-CET **1** pourrait être obtenue après 4 étapes supplémentaires pour finaliser une synthèse de la CET en 16 étapes et 0,5% de rendement global.

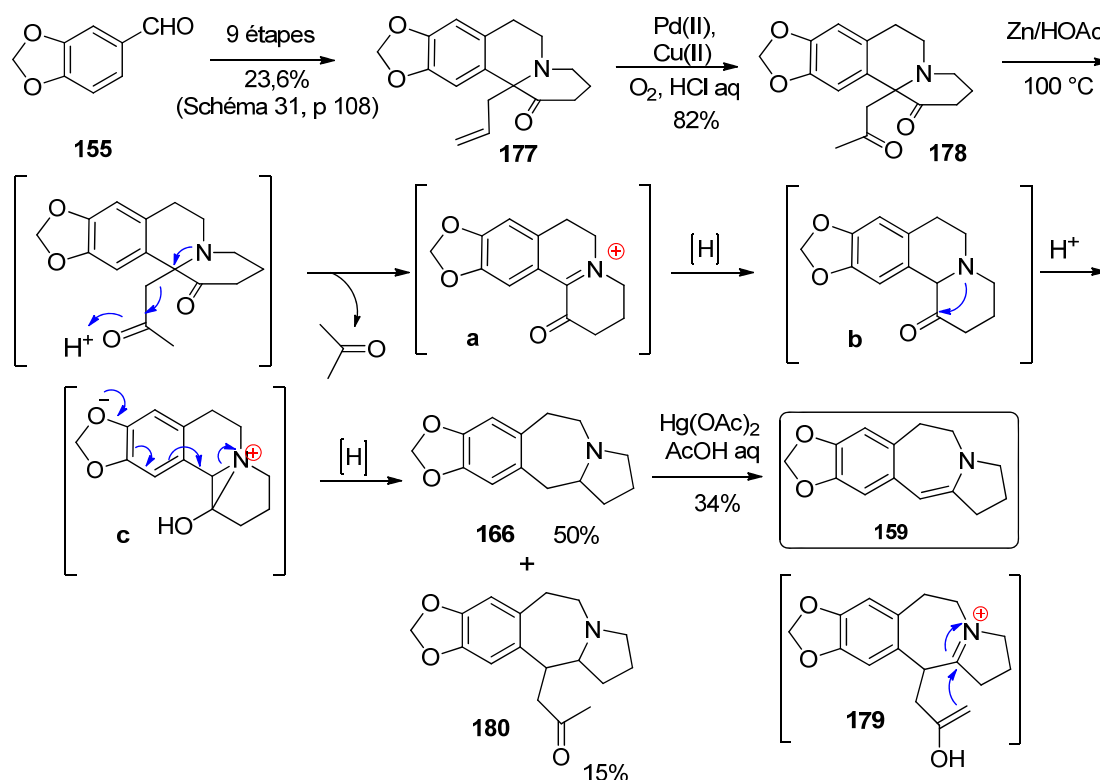


Schéma 16: Synthèse formelle de Li (2005)

### II.2.2 Synthèse de Semmelhack

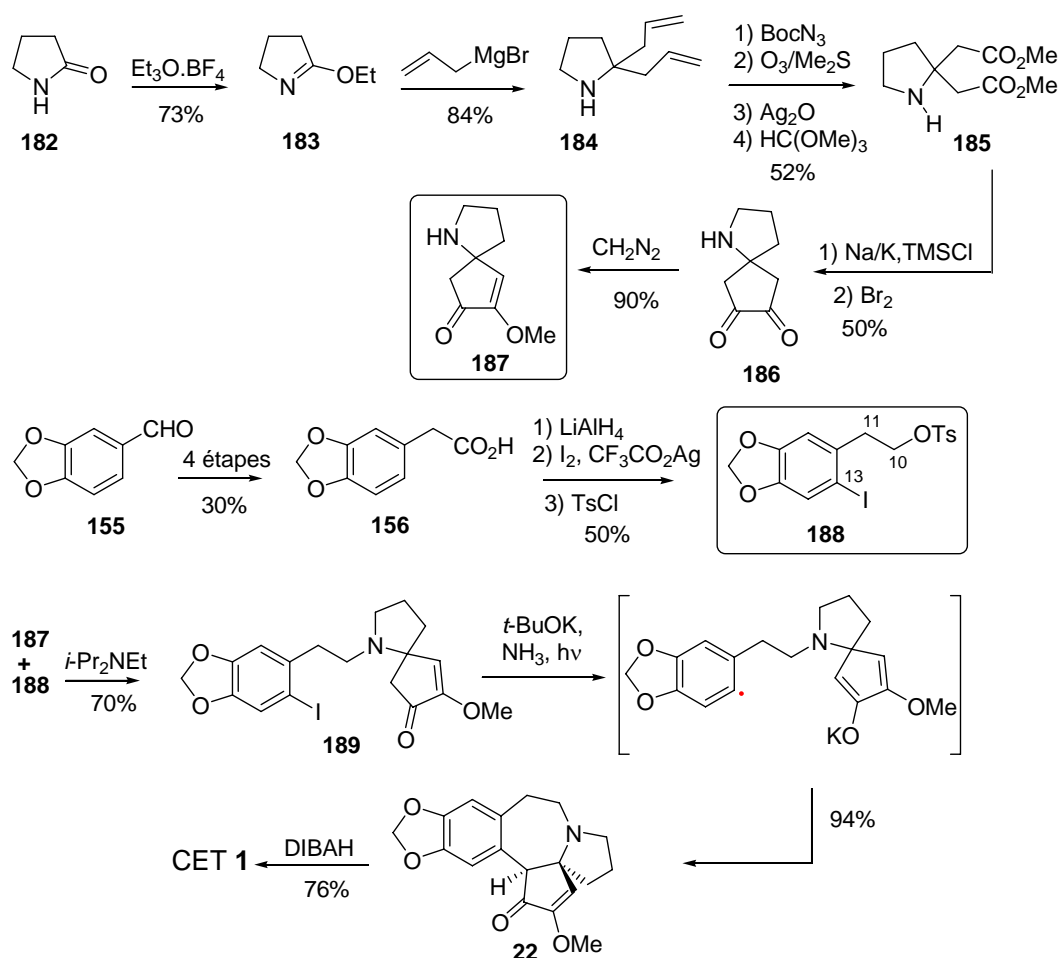
En 1972, Semmelhack élabore une synthèse convergente de la céphalotaxine qui repose sur la condensation d'une unité spiranique **187** précurseur des cycles C et D avec le composé **188** possédant la chaîne C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> portée par le noyau benzodioxole et un atome

171 B-C. Ma, Y-Q. Wang, W-D. Z. Li, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4528-4530.



d'iode en position 13 (Schéma 17).<sup>172,158a</sup> Le cycle B est formé en fin de synthèse par cyclisation d'un intermédiaire **189** comportant tous les atomes du squelette de la CET **1**.

Le système azaspiranique est formé à partir de la 2-pyrrolidone **182**: après protection de l'atome d'azote, les chaînes allyliques introduites sur l'intermédiaire **183** sont transformées en deux chaînes acétate de méthyle par une séquence ozonolyse-oxydation-estérification pour donner **185**. Les deux fonctions esters sont susceptibles d'être engagées dans une réaction d'acyloïne suivie d'une oxydation par le brome qui permet d'accéder au composé spiranique **186**. Ce dernier est traité au diazométhane pour donner l'intermédiaire clé **187** en 9 étapes et 14% de rendement à partir de la pyrrolidone **182**.



*Schéma 17 : Synthèse de Semmelhack*

Le tosylate **188**, quant à lui, est formé à partir du pipéronal **155** en reprenant la synthèse de Shepard.<sup>161</sup> Semmelhack accède ainsi à l'acide carboxylique **156** qui est réduit

172 (a) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4519-4522. (b) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2507-2516.

par  $\text{LiAlH}_4$ . Après iodation du noyau aromatique ( $\text{I}_2$  en présence de trifluoroacétate d'argent), la fonction hydroxyle libre est convertie en ester *para*-toluène sulfonique pour donner **188** avec 25 % de rendement global.

En présence de base de Hünig, **187** et **188** sont couplés pour donner l'iodé **189**. Plusieurs méthodes ont été développées par Semmelhack pour mener à bien la cyclisation de **189**,<sup>166</sup> la plus efficace reste celle mettant en jeu une substitution nucléophile aromatique initiée photochimiquement en présence de *tert*-butylate de potassium. La céphalotaxinone **22** ainsi obtenue est réduite en CET **1** par le DIBAH pour compléter une synthèse en 12 étapes avec rendement global de 7,2%.

### II.2.3 Synthèse de Hanaoka

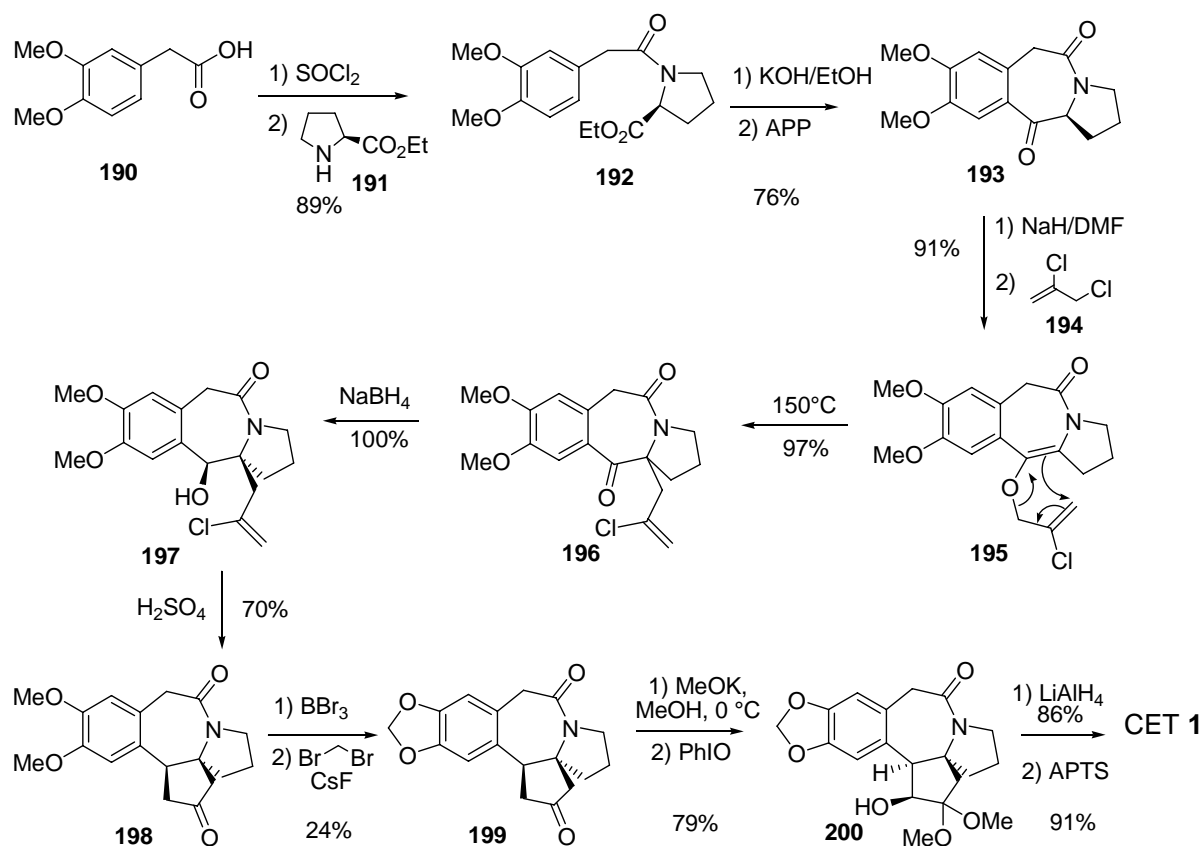
En 1986, Hanaoka propose une synthèse totale de la céphalotaxine **1** selon une approche semblable à celle de Weinreb en accédant rapidement au système pyrrolobenzazépine ABC **193**, et en construisant ensuite le cycle D (Schéma 18).<sup>173</sup>

A partir de l'acide homovératrique **190**, le cycle C est introduit par action successive de  $\text{SOCl}_2$  puis du prolinat d'éthyle **191**, pour donner le composé **192**. La saponification de ce dernier fournit un acide carboxylique qui est engagé dans une réaction de cyclisation intramoléculaire en présence d'acide polyphosphorique (APP) pour aboutir au composé **193**, porteur des cycles A, B et C. L'énolate issu de **193** par action de NaH réagit sur le 2,3-dichloropropène **194** selon une *O*-alkylation. L'éther d'énol **195** ainsi formé conduit au composé **196** par réarrangement de Claisen. Le cycle D est formé par réduction de la cétone de **196** puis réaction intramoléculaire de la double liaison sur le carbocation issu de l'élimination en milieu acide du groupe hydroxyle de **197**. Le point faible de cette synthèse est la formation du dioxolane obtenu par action successive sur **198** de  $\text{BBr}_3$  puis du dibromométhane en présence de CsF avec un rendement de 24%. L'oxydation à l'iodosobenzène<sup>174</sup> de l'énolate issu de **199** par action du méthylate de potassium fournit **200**. La CET **1** est ensuite obtenue après réduction de la fonction amide par  $\text{LiAlH}_4$  puis formation de l'éther d'énol en présence d'APTS. Cette synthèse est ainsi effectuée en 12 étapes avec un rendement global de 6,2 %.

---

173 S. Yasuda, T. Yamada, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2023-2026.

174 R. M. Moriarty, H. Hu, B. P. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1283.



*Schéma 18 : Synthèse de Hanaoka*

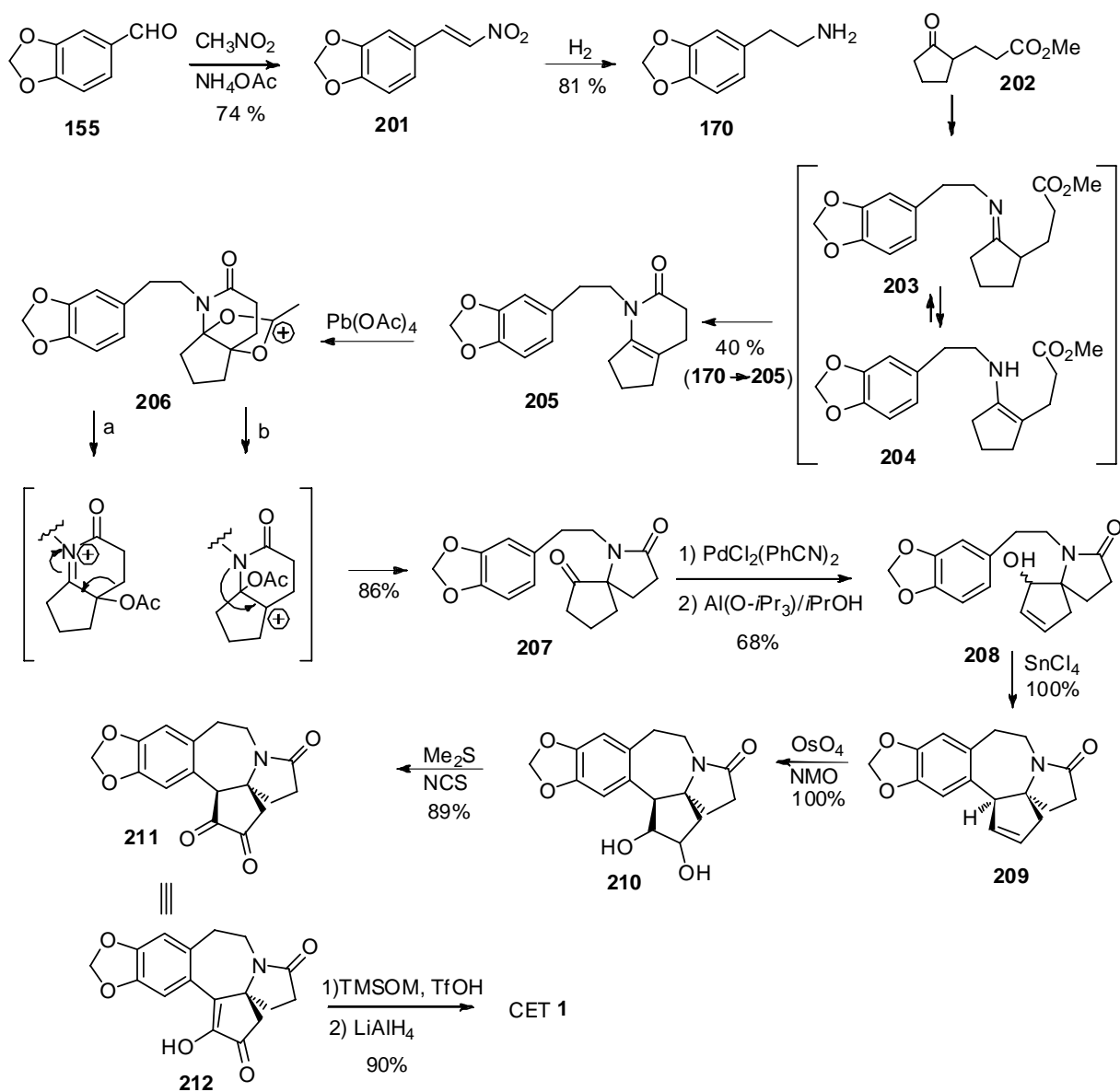
## II.2.4 Synthèse de Kuehne

En 1988 Kuehne décrit une synthèse totale de la CET **1** dont l'étape clé consiste en un réarrangement oxydatif de l'énamidolactame **205** pour former le bicyclic azaspiranique (Schéma 19).<sup>175</sup>

A partir du pipéronal **155**, Kuehne accède, par réduction du nitrostyrène **201**, à l'amine **170**. Celle-ci est condensée sur la cyclopentanone fonctionnalisée **202** pour former l'imine **203** dont l'énamine tautomère **204** subit une lactamisation par action de l'acide phosphorique à chaud. L'énaminolactame **205** ainsi formé subit un réarrangement oxydatif en présence de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  pour donner le composé **207**. Par action successive du  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  puis de l'isopropoxyde d'aluminium, Kuehne accède à l'alcool **208** qui est cyclisé en présence de  $\text{SnCl}_4$  pour donner **209**. La double liaison du cycle D est oxydée par le tétraoxyde d'osmium en présence de *N*-oxyde de méthylmorpholine pour donner le diol **210** qui est oxydé à son tour pour aboutir à la dicétone **211**. Celle-ci est ensuite convertie régiosélectivement en éther d'énol méthylique par action du triméthylsilyl-méthyléther en

<sup>175</sup> M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubieta, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3439-3450.

présence d'acide trifluorométhanesulfonique et réduite par  $\text{LiAlH}_4$  pour aboutir à la céphalotaxine **1**. Cette synthèse est menée en 11 étapes avec un rendement global de 11,2 %.

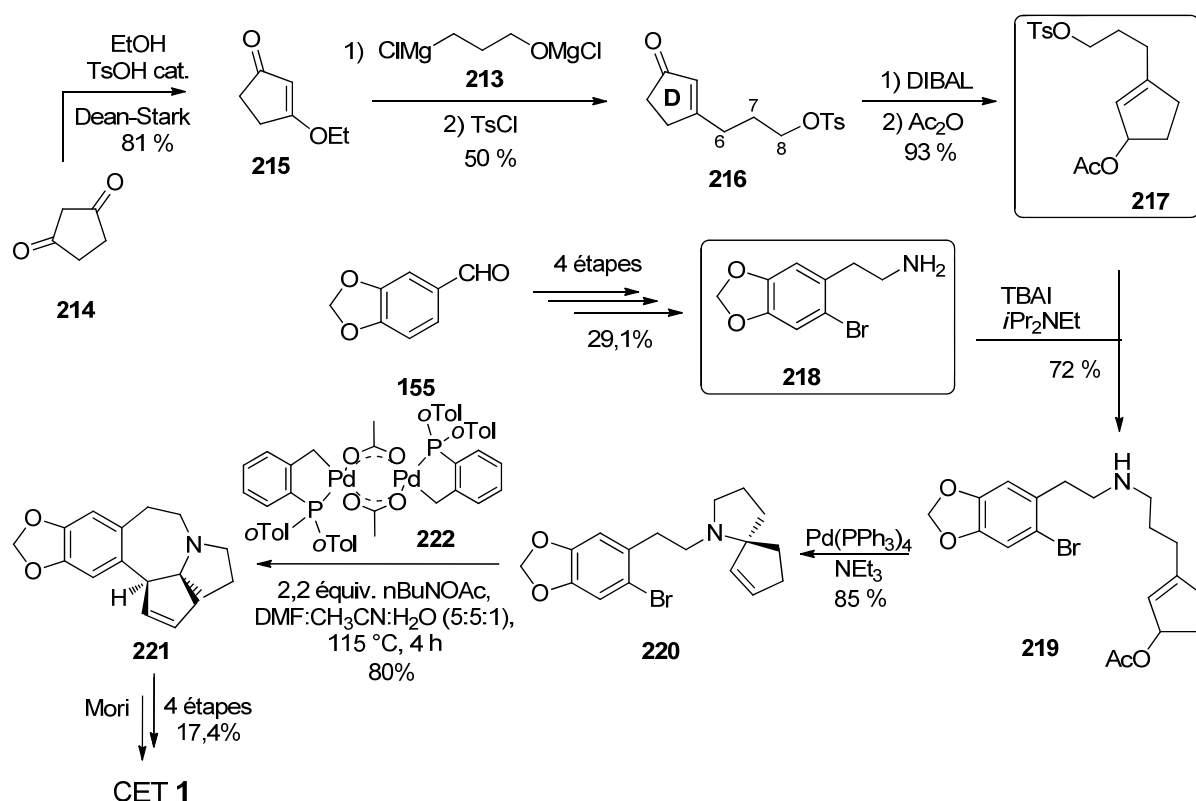


**Schéma 19 : Synthèse de Kuehne**

## II.2.5 Synthèse de Tietze

En 1997, Tietze propose une synthèse de la céphalotaxine utilisant deux réactions consécutives catalysées par le palladium pour la construction successive des cycles C et B (219  $\rightarrow$  221 Schéma 20).<sup>176</sup>

176 (a) L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1124-1125 (b) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 510-518.



**Schéma 20 : Synthèse de Tietze**

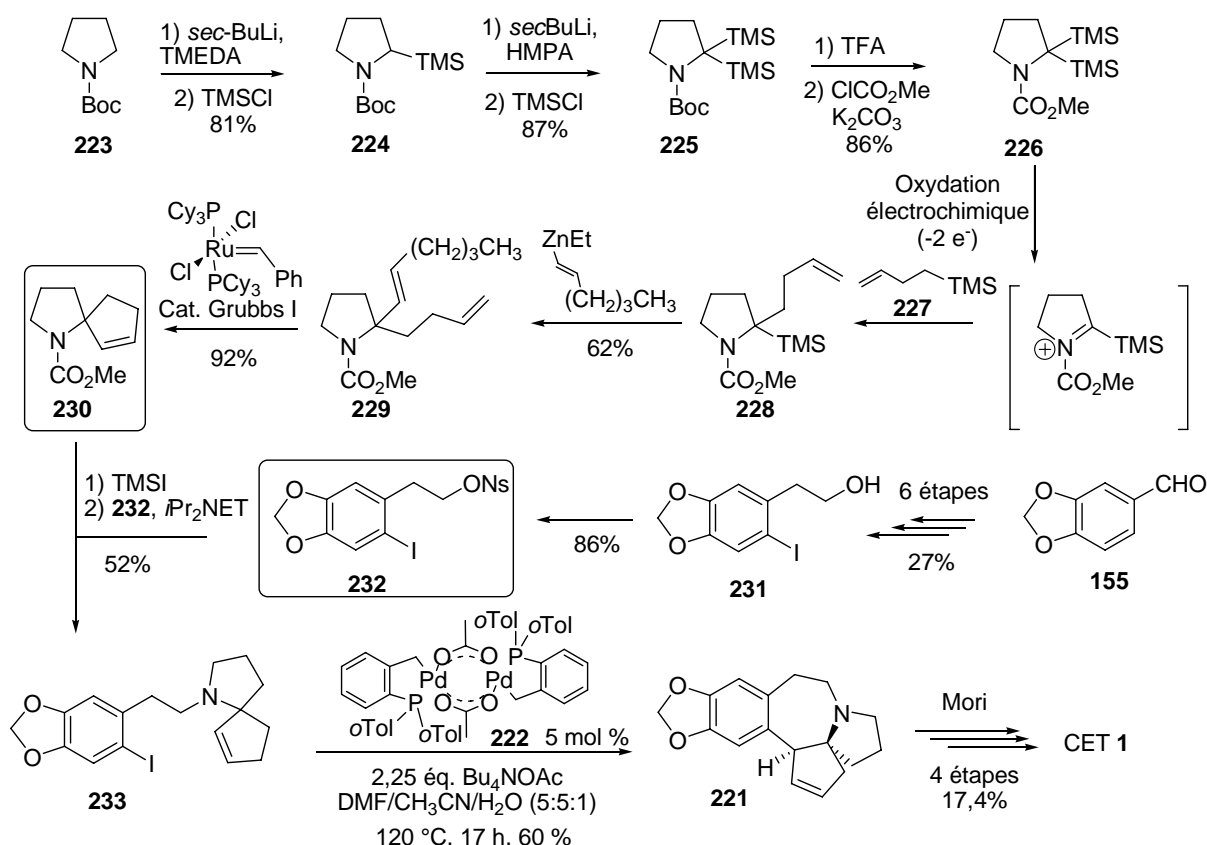
Par condensation entre l'organomagnésien **213** dérivé du 3-chloropentanol et l'éther d'énol **215** provenant de la cyclopentanedione **214**, Tietze prépare le composé **216** portant le cycle D et les atomes C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> du futur cycle C. La réduction de la fonction cétone de **216** suivie de l'acétylation de l'hydroxyle formé fournit l'acétate allylique **217**. L'amine **218** est préparée en 4 étapes à partir du pipéronal **155**. Le couplage entre l'amine **218** et le tosylate **217**, *via* l'iodé correspondant formé *in situ* en présence de TBAI, conduit au composé **219** qui possède les cycles A et D ainsi que les atomes nécessaires à la formation des cycles B et C. Le déplacement intramoléculaire de l'acétate allylique par l'amine secondaire selon une réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium 0 fournit le composé **220**. Le cycle B est ensuite formé par réaction de Heck en utilisant le catalyseur d'Hermann **222**<sup>177</sup>. Cette réaction de cyclisation est hautement stéréosélective, la double liaison étant exclusivement attaquée en *syn* par rapport à l'atome d'azote. Finalement, le composé **221** peut être converti en céphalotaxine **1** selon la séquence établie par Mori,<sup>178</sup> achevant une synthèse en 12 étapes avec 3,3% de rendement global.

177 W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1844-1848.

178 N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 115-119.

### II.2.6 Synthèse de Suga et Yoshida

En 2002, Suga propose une synthèse de la céphalotaxine **1** dont l'originalité réside dans la formation du centre spiranique par réaction de métathèse d'une pyrrolidine hautement fonctionnalisée préparée par voie électrochimique (Schéma 21).<sup>179</sup> La suite de la synthèse reprend les résultats de Mori<sup>175</sup> et de Tietze<sup>176</sup>.



**Schéma 21 : Synthèse de Suga et Yoshida**

A partir de la pyrrolidine protégée **223**, le composé **224** est préparé selon la méthode décrite par Beak par déprotonation au *sec*-BuLi puis piégeage au TMSCl.<sup>180</sup> Une réaction similaire permet l'introduction d'un deuxième groupement TMS. Le carbamate de *tert*-butyle **225** est ensuite transformé en carbamate de méthyle **226**. L'oxydation électrochimique menée en présence du couple alkyltriméthylsilane **227** / TBAF permet la substitution du groupement TMS par une chaîne allyle *via* l'iminium correspondant (**226** → **228**). La même séquence réactionnelle utilisant un organozincique permet d'accéder au diène **229**. Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction de métathèse avec le catalyseur de Grubbs I [dichlorure de

179 S. Suga, M. Watanabe, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14824-14825.

180 P. Beak, W.-K. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1197-1200.

bis(tricyclohexylphosphine)-benzylidineruthénium(IV)]<sup>181</sup> pour obtenir le dérivé spiranique **230**. Le nosylate iodé **232** est préparé selon la méthode de Semmelhack à partir du pipéronal **155**.<sup>172</sup> Le couplage des deux sous-unités **230** et **232** conduit au composé **233** qui est engagé dans une réaction de Heck intramoléculaire dans les conditions de Tietze pour fournir le dérivé tétracyclique **221**. Celui-ci peut être converti en CET **1** selon la séquence réactionnelle décrite par Mori,<sup>178</sup> réalisant une synthèse formelle en 17 étapes et 1,9% de rendement global.

### II.2.7 Synthèse de Stoltz

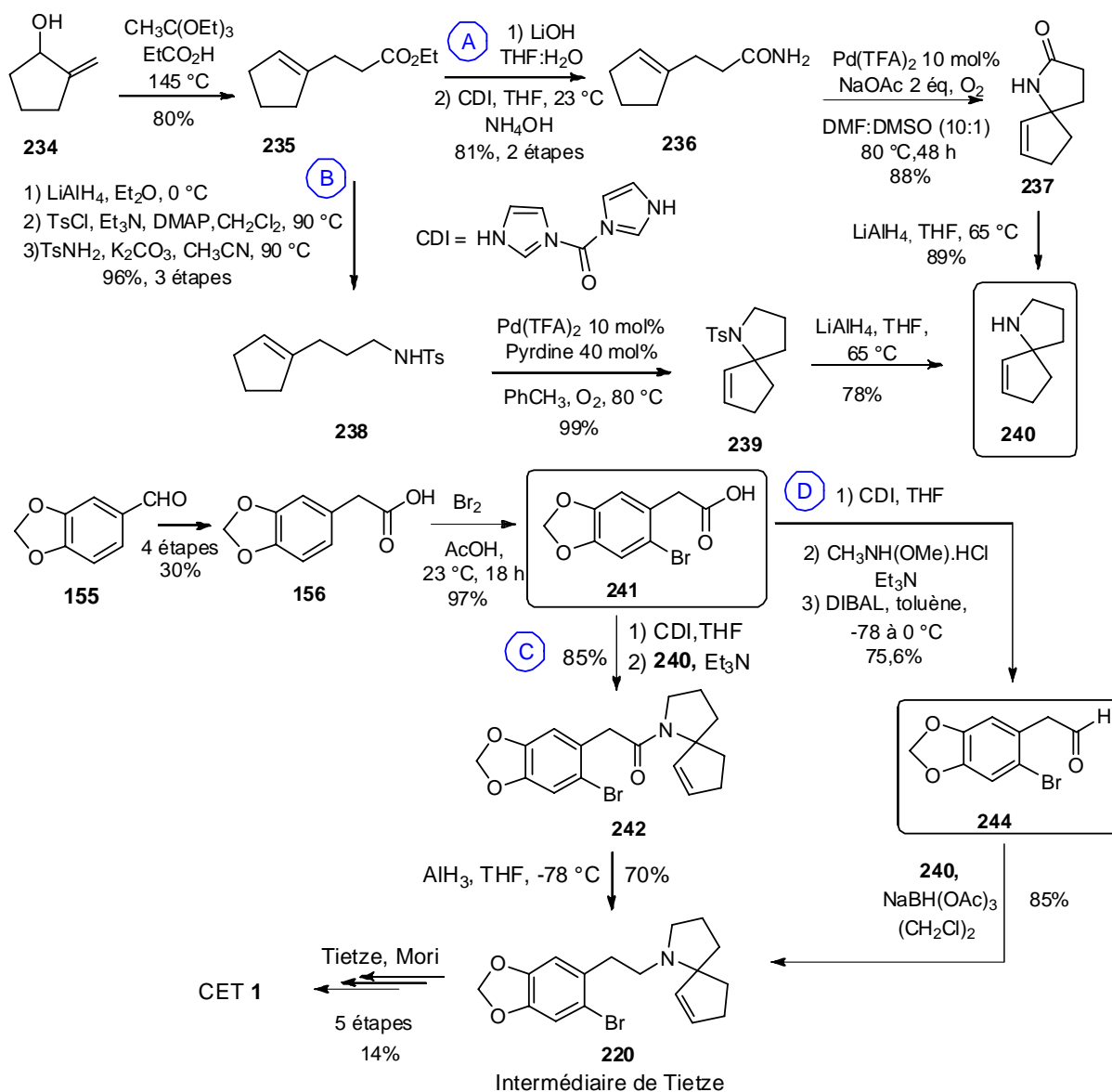
Une voie concise vers la (±)-CET **1** a été développée par Stoltz qui forme le fragment azaspiranique **240** par hétérocyclisation oxydante catalysée par le Pd(II) (Schéma 22).<sup>182</sup> Cette synthèse commence un réarrangement de Johnson-Claisen de l'alcool allylique **234** qui, traité par l'orthoacétate de triéthyle, fournit l'ester d'éthyle **235** facilement transformé en amide primaire **236** par saponification à la lithine suivie de la formation de l'amide à l'aide du réactif de Staab (1,1'-carbonyldiimidazole) avec 64% de rendement en 3 étapes (Schéma 22). L'hétérocyclisation oxydante de **236** est efficacement effectuée par le triflate de palladium dans un mélange de DMF/DMSO avec un rendement de 88% en composé spiroamide **237** qui est réduit par LiAlH<sub>4</sub> pour fournir l'unité azaspiranique attendue **240** (voie A, 6 étapes, 18% RG). Alternativement, l'ester **235** est réduit en alcool par LiAlH<sub>4</sub>, puis transformé en deux étapes en sulfonamide **238** qui par cyclisation oxydante fournit le tosylamide spirocyclique **239** avec un rendement de 99% à l'échelle du gramme. Un clivage réducteur du groupe tosyloyle par LiAlH<sub>4</sub> conduit à l'amine spirocyclique attendue **240** (voie B, 7 étapes, 25% RG).

L'acide carboxylique bromé **241** issu de la bromation régiosélective de l'acide homopipéronylique **156** avec un rendement de 97% (Schéma 22) est condensé à l'azaspirocyclique **240** fournissant l'amide **242** avec 85% de rendement, qui par réduction par l'hydrure d'aluminium conduit à l'amine tertiaire souhaitée **243** avec un rendement de 70%, sans déshalogénéation simultanée (voie C, 7 étapes, 17,3% RG). Une voie alternative de couplage de l'azaspirocycle **240** consiste à convertir l'acide carboxylique **241** en amide de Weinreb correspondant qui est réduit par le DIBAL pour donner l'aldéhyde **244** avec un rendement de 84% dont l'animation réductrice avec l'azaspirocycle **240** en présence de cyanoborohydrure de sodium forme l'intermédiaire de Tietze non cyclisé **243** avec un rendement de 85% (voie D, 8 étapes, 18,7 RG). Cette synthèse formelle conduit à

181 Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

182 Q. Liu. E. M. Ferreira. B. M. Stoltz, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7352-7358.

l'intermédiaire de Tietze non cyclisé **243** en 8 étapes et 17,1% par la voie (A+C) ou 21,3% par la voie (B+D), qui peut être transformé en (±)-CET **1** en 5 étapes et 14% de rendement, réalisant une synthèse formelle en 13 étapes avec 1,8% ou 2,9% de rendement global, respectivement.



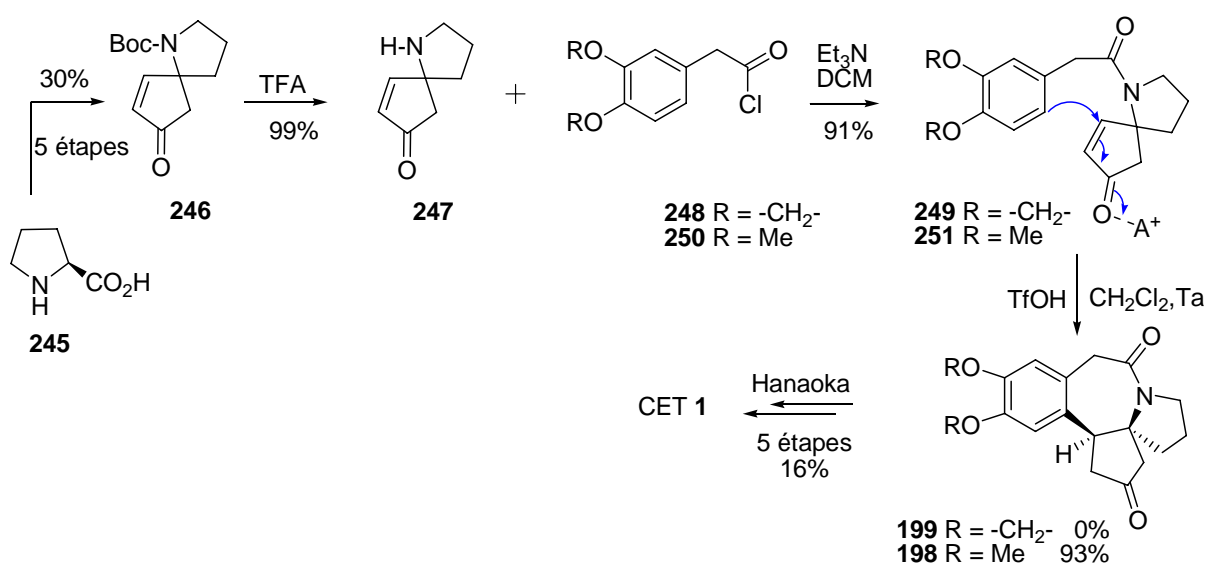
**Schéma 22: Synthèse de Stoltz**

## II.2.8 Synthèse de Li

En 2007, Li développe une nouvelle synthèse formelle de la CET **1** dont l'étape clé est une cyclisation de Friedel-Crafts de l'amidospirocyclopentenone **251** catalysée par un



acide protique, l'acide triflique.<sup>183</sup> Les amidospirocyclopenténones **249** et **251** sont préparées facilement par couplage de l'énone azaspiranique **246** dérivée de la *L*-proline en 5 étapes,<sup>184</sup> avec les chlorures d'acide **248** et **250** avec un rendement de 91%. La cyclisation de type Friedel Crafts de l'énone **251** ayant un noyau 3,4-diméthoxyaryle par traitement avec l'acide triflique à température ambiante conduit au produit de cyclisation **198** avec un rendement de 93%, alors que l'énone **249** ayant un groupement méthylènedioxyaryle est inopérante, ce noyau aromatique étant moins riche en électrons que celui de **249**. Cet intermédiaire **198** précédemment obtenu par Hanaoka<sup>173</sup> permet d'accéder à la CET en 4 étapes. Li décrit ainsi une synthèse formelle de la (±)-CET **1** en 13 étapes et 4% de rendement global (Schéma 23).



*Schéma 23: Synthèse de Li*

### II.2.9 Synthèse de Yang et Liu

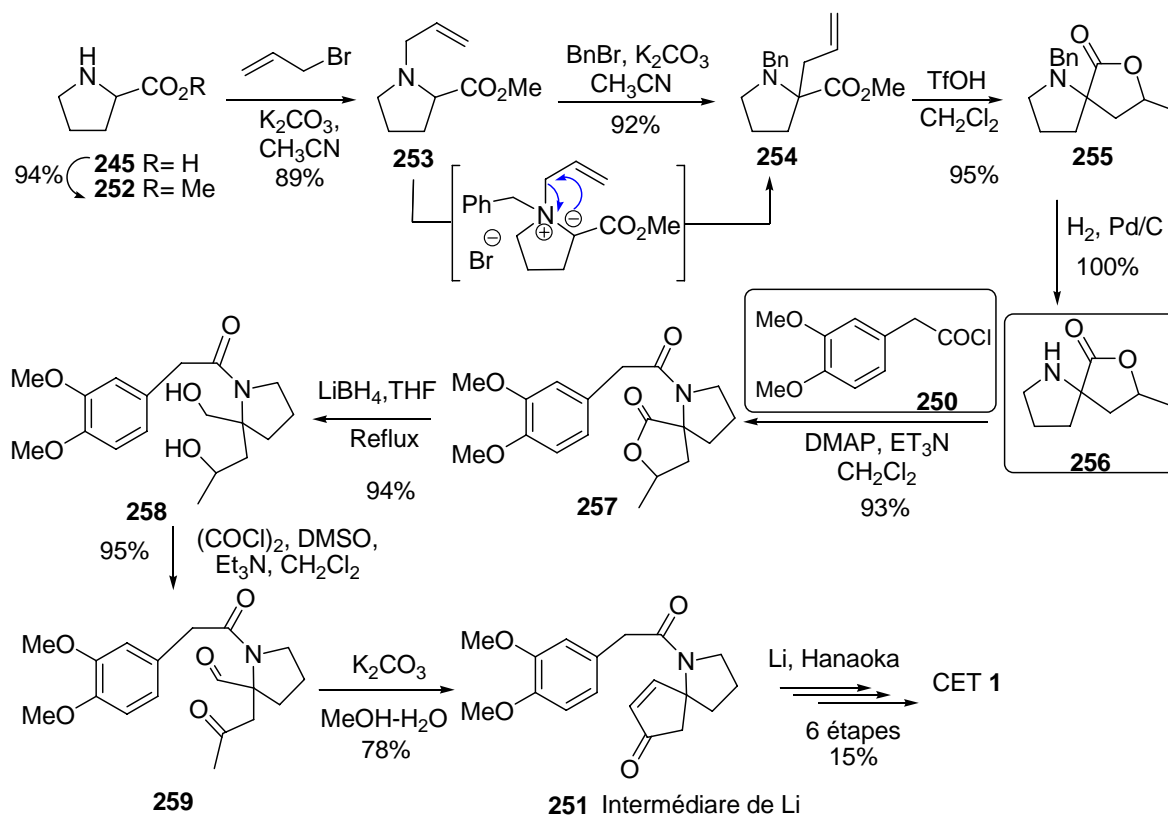
En 2009, Liu et Yang ont utilisé une séquence réarrangement-[2,3] de Stevens/lactonisation en milieu acide (**253** → **255**) pour accéder efficacement, via la spirolactone **256**, à l'intermédiaire de Li **251**.<sup>185</sup> La spirolactone **255** est synthétisée à partir du prolinat de méthyle **252** par N-allylation avec le bromure d'allyle fournissant le composé **253** qui, engagé dans un réarrangement-[2,3] de Stevens de l'ammonium quaternaire formé avec le bromure de benzyle donne la pyrrolidine N-benzylée **254** qui est lactonisée en milieu acide avec 78% de rendement pour les 3 étapes (Schéma 24). Après débenzylation de **254** par hydrogénation catalytique, la condensation de la spirolactone **256** avec le chlorure de l'acide 3,4-diméthoxyphénacétique **250** produit le l'amide-spirolactone **257** qui est réduit

183 W. Z. Li, X. W. Wang, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1211-1214.

184 M. Ikeda, M. Okano, K. Kosaka, M. Kido, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 276-281.

185 M. R. Sun, H. T. Lu, Y. Z. Wang, H. Yang, H. M. Liu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2213-2216.

sélectivement par  $\text{LiBH}_4$  pour donner le diol **258** avec 94% de rendement. Par oxydation de Swern, le diol **258** fournit le céto-aldéhyde **259** conduisant à la spirocyclopenténone amide **251** désirée par action de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans un mélange méthanol-eau avec 74% de rendement. Cette synthèse formelle permet d'accéder à la céphalotaxine en 15 étapes et 7,1% de rendement global.



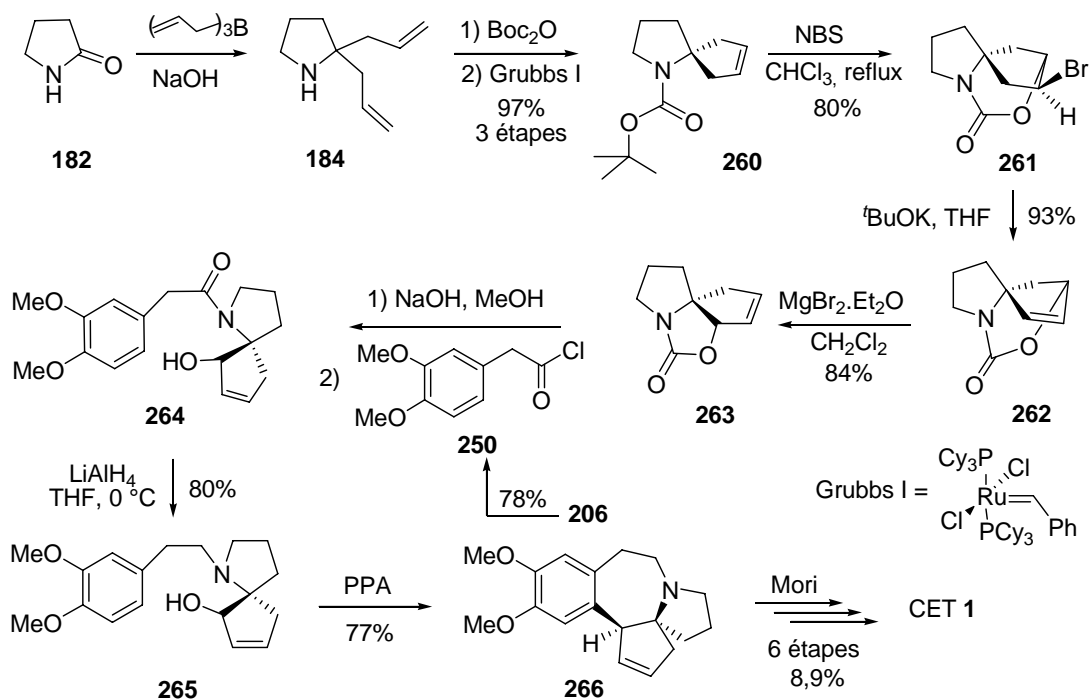
*Schéma 24 : Synthèse de Yang et Liu*

### II.2.10 Synthèse de Bubnov

Bubnov et ces collaborateurs ont développé une synthèse formelle de la céphalotaxine **1** racémique dont l'unité azaspiranique CD est construite par métathèse cyclisante.<sup>186</sup> La pyrrolidone **182** est diallylée en pyrrolidine **184** par le triallylborane puis protégée à l'azote avant la cyclisation par métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs I pour conduire au bicyclic azaspiranique **260** avec un rendement de 97% pour les trois étapes. Par traitement de **260** avec le NBS à chaud, le carbamate bromé tricyclique **261** est obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 25). La déshydrobromation par le *tert*-butylate de potassium dans le THF conduit à l'oléfine spiranique **262** avec un rendement de 93%. Une

186 N.Y. Kuznetsov, G. D. Kolomnikova, V. N. Khrustalev, D. G. Golovanov, Y.N. Bubnov, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5647-5655.

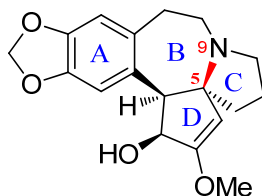
isomérisation de la double liaison catalysée par le bromure de magnésium fournit le seul isomère **263**. L'hydrolyse facile du carbamate **263** suivie du couplage avec le chlorure de l'acide 3,4-diméthoxyphénylacétique **250** conduit à l'amide **264** avec 78% de rendement. L'intermédiaire de Mori **266** est obtenu avec un rendement de 77% par réduction de la fonction amide suivie de la cyclisation à l'acide polyphosphorique.



*Schéma 25 : Synthèse de Bubnov*

Par la séquence de Mori en 6 étapes,<sup>178</sup> Bubnov propose une synthèse formelle de la (±)-CET **1** en 16 étapes avec un rendement global de 2,6%.

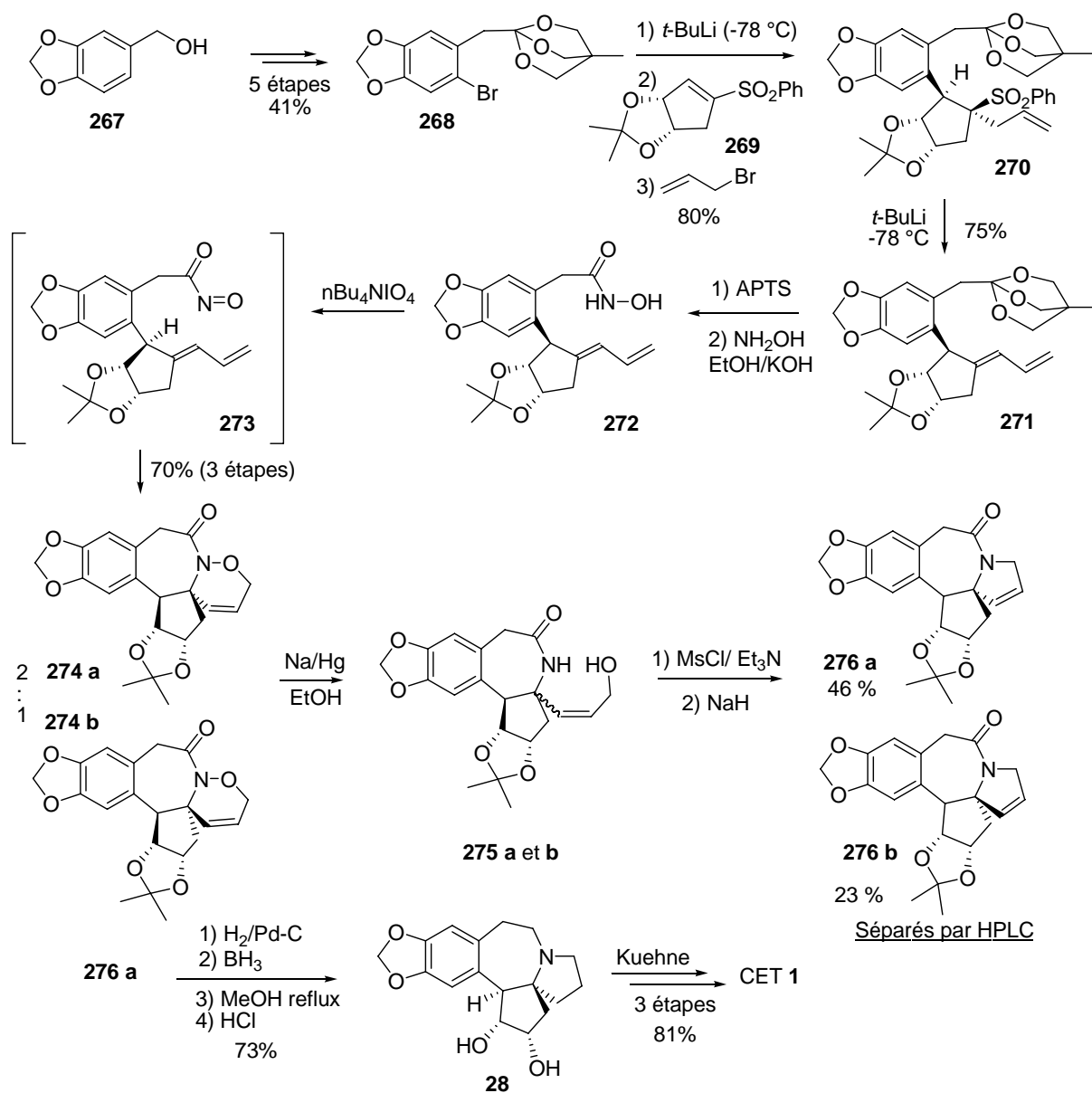
### II.3 Synthèses utilisant la déconnexion N<sub>9</sub>-C<sub>5</sub> dans la formation du cycle B



#### II.3.1 Synthèse de Fuchs

En 1988, Fuchs propose une synthèse de la céphalotaxine **1** dont l'étape clé est une réaction de type hétéro-Diels-Alder sur le composé acylnitroso **273** permettant de former le

cycle B et un précurseur à six chaînons du cycle C.<sup>187</sup> L'orthoester **268** est préparé en 5 étapes avec un rendement de 41%, à partir de l'alcool pipéronylique **267** (Schéma 26).



**Schéma 26: Synthèse de Fuchs**

L'anion issu de l'échange halogène-métal par réaction du *tert*-butyllithium sur le composé **268** s'additionne sur la sulfone α,β-insaturée **269** fournissant l'anion en α de la sulfone qui est piégé *in situ* par du bromure d'allyle pour donner le composé **270**. La fonction sulfone est alors éliminée pour conduire au diène **271**. Par traitements successifs par l'APTS puis par l'hydroxylamine, l'acide hydroxamique **272** est obtenu. L'acyl nitroso **273**,

187 (a) T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2341-2342. (b) T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9601-9613.

formé par oxydation à l'aide du periodate de tétra-*n*-butyl ammonium, réagit *in-situ* selon une cyclisation de type hétéro Diels-Alder pour donner les deux diastéréoisomères **274 a** et **274 b**. Ceux-ci sont engagés conjointement dans la séquence réactionnelle suivante : la liaison N-O est clivée par action de l'amalgamme Na/Hg pour donner les dérivés correspondant **275 a** et **275 b** dont l'hydroxyle est ensuite activé en mésylate puis déplacé par l'anion de l'amide formé par déprotonation au NaH. Ceci permet de former le cycle C des composés **276 a** (46%) et **276 b** (23%) qui sont alors séparés par HPLC (Schéma 26).

A partir du composé **276 a** majoritaire, Fuchs procède à une hydrogénation catalytique de la double liaison, puis réduit le lactame par action du borane. Le complexe amine-borane qui en résulte est méthanolysé. Enfin le diol **28**, obtenu par clivage de l'acétonide en présence d'acide chlorhydrique dilué, est converti en céphalotaxine **1** en trois étapes en suivant la méthode utilisée par Kuehne,<sup>175</sup> complétant une synthèse en 22 étapes et une séparation HPLC avec 4,6% de rendement global.

### II.3.2 Synthèse de Mariano

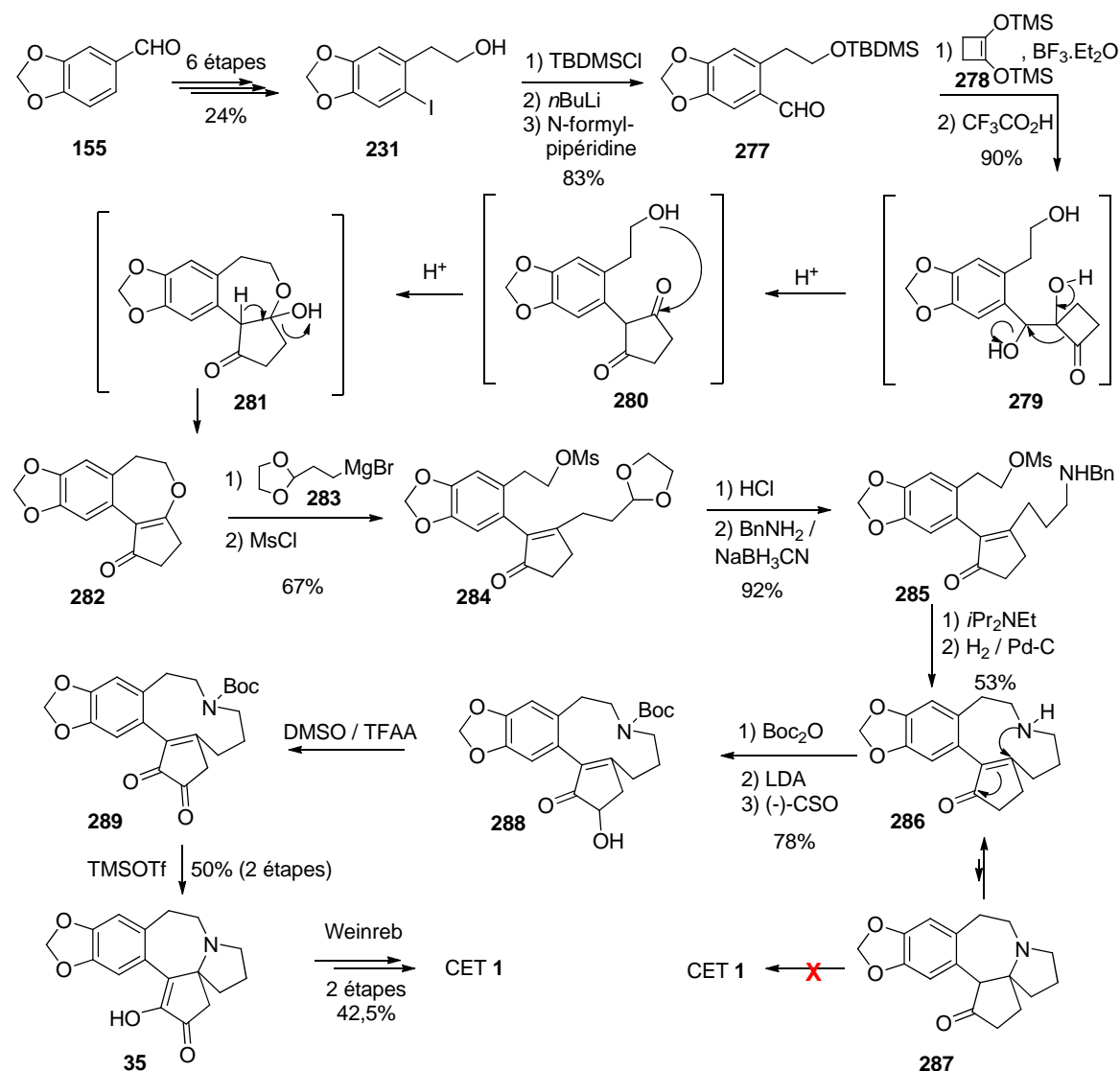
En 1994, Mariano publie une synthèse de type biomimétique dans laquelle les cycles B et C sont formés dans la même étape à partir d'un précurseur macrocyclique à 10 chaînons par une réaction de cyclisation transannulaire (**289** → **35**, Schéma 27).<sup>188</sup> Cette approche s'inspire de la réaction de cyclisation intramoléculaire conduisant au squelette tétracyclique de la céphalotaxine dans la voie biosynthétique proposée par Powell (*cf.* **71** → **73** Schéma 4, p 27).<sup>189</sup>

A partir du pipéronal **155**, Mariano accède à l'iodopipéronyléthanol **231** en 6 étapes en reprenant la séquence réactionnelle utilisée par Weinreb<sup>157</sup> et Semmelhack.<sup>158</sup> Après protection de la fonction hydroxyle de **231**, l'aldéhyde **277** est formé par échange iode-lithium suivi d'un piégeage de l'anion par la *N*-formyl-pipéridine. La condensation de l'éther d'énol silylé cyclobuténique **278** avec l'aldéhyde **277** fournit la cyclopentanedione **280** qui conduit à l'éther d'énol cyclique **282** *via* les intermédiaires **280** et **281**. Cet éther d'énol est ouvert par l'addition du réactif de Grignard **283** et la fonction hydroxyle libérée est mésylée pour donner le composé **284**.

Après libération de l'aldéhyde en milieu acide, une réaction d'amination réductrice menée avec la benzylamine en présence de cyanoborohydrure de sodium fournit le composé **285** qui possède les cycles A et D ainsi que tous les atomes nécessaires à la formation du

188 (a) X. Lin, R. W. Kavash, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9791-9792 (b) X. Lin, R. W. Kavash, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7335-7347.  
189 R. G. Powell, *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 1467-1472.

macrocycle précurseur des cycles B et C. En présence de base de Hünig, l'amine secondaire déplace le mésylate pour refermer le macrocycle, puis l'amine est débenzylée par hydrogénolyse (**285** → **286**). Le composé macrocyclique **286** est en équilibre avec la forme cyclisée **387** mais cet équilibre est fortement déplacé vers **286**, ce qui ne permet pas un accès direct à la céphalotaxine *via* le composé **287** (Schéma 27).



*Schéma 27: Synthèse de Mariano*

Afin de favoriser la cyclisation transannulaire, Mariano effectue une oxydation poussée du cycle D, nécessitant 3 étapes. Après protection de l'amine secondaire sous forme de *tert*-butoxycarbamate, l'énolate formé par action de la LDA est oxydé par l'oxaziridine dérivée de l'acide (-)-camphorsulfonique ((-)-CSO) pour fournir l' $\alpha$ -hydroxycétone **288** qui ensuite est oxydée en dione **289**. La libération de l'amine secondaire entraîne alors une cyclisation spontanée en desméthylcéphalotaxinone **35**. Celle-ci est alors convertie en

céphalotaxine **1** en 2 étapes selon le procédé mis au point par Weinreb, achevant ainsi une synthèse en 23 étapes avec un rendement global de 1%.

### II.3.3 Synthèse de Li par cyclisation d'oxy-Nazarov réductrice

La nouvelle stratégie de synthèse de la céphalotaxine **1** racémique développée par Li et collaborateurs en 2011 est basée sur une étape clé de cyclisation réductrice d'oxy-Nazarov (RON, une électrocyclisation unique d'une espèce cationique oxopentadiényle conduisant à des dérivés de cyclopenténone) effectuée sur une dioxolanone macrocyclique **294** (Schéma 28).<sup>190</sup>

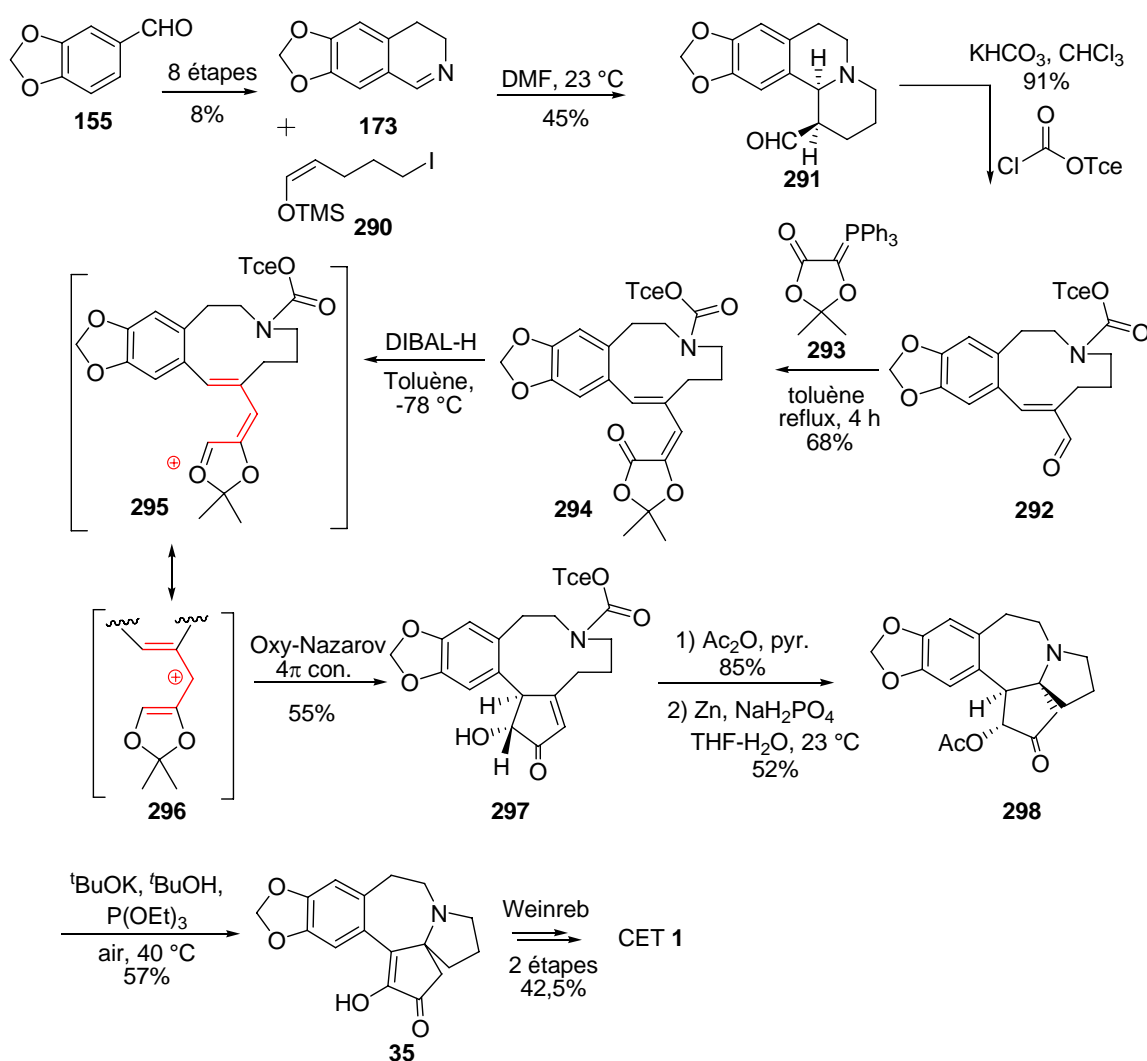


Schéma 28 : Synthèse de Li

Le précurseur macrocyclique à dix chaînons **294** a été synthétisé par condensation de la norhydrastinine **173** avec l'éther d'énol silylé **290** pour donner le composé **291** avec un

190 W-D. Z. Li, W-G. Duo, C.-H. Zhuang, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3538-3541.

rendement de 45%, qui par réaction avec le chloroformate de 2,2,2-trichloroéthyle (TrocCl) en présence de  $\text{KHCO}_3$  fournit l'aldéhyde macrocyclique **292** avec 91% de rendement, transformé par oléfination de Wittig avec le triphénylphosphoranylidène dioxolanone **293** dans le toluène à reflux en dioxolanone (*E*)-**294** avec un rendement de 68% après séparation de l'isomère *Z* (14%). La réduction de lactone en présence de DIBAL-H entraîne la formation de l'oxonium intermédiaire activé **295** dont le cation tautomère oxopentadiényle subit une électrocyclisation  $4\pi$  conrotatoire conduisant la cyclopenténone **297** avec un rendement de 55%. Après l'acétylation de l'alcool puis le clivage du groupe *N*-Troc par le zinc, la formation spontanée du squelette pentacyclique de la CET **1** par réaction de Michael intramoléculaire conduit à **298** avec 52% de rendement. Enfin, l'hydrolyse de l'acétate avec l'oxydation spontanée de l'alcoolate de potassium à l'air fournit la desméthylcéphalotaxinone **35** dont la conversion en CET **1** en deux étapes et 42,5% de rendement a été décrite précédemment par Weinreb,<sup>160</sup> ce qui permet d'accéder à la céphalotaxine en 18 étapes et 0,13% de rendement global.

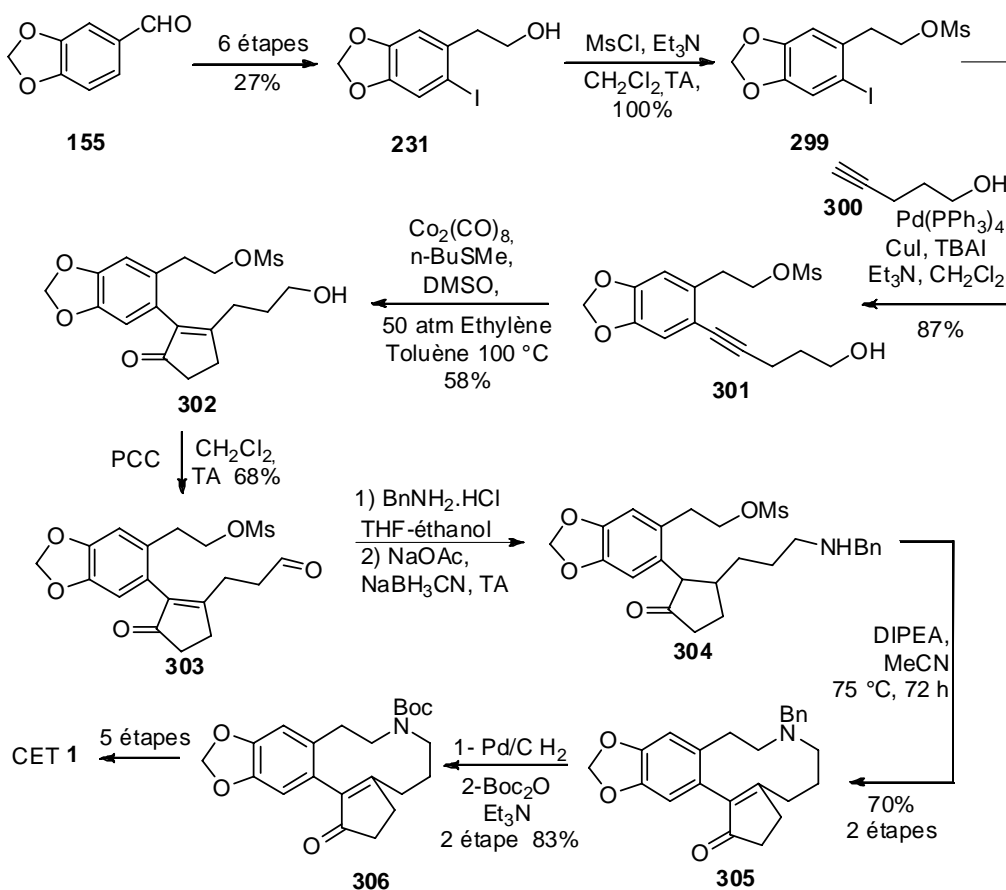
### II.3.4 Synthèse de Jiang

En 2013 une synthèse biomimétique formelle est proposée par Jiang<sup>191</sup> dans laquelle le cycle D est construit par une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire pour donner la cyclopenténone **302** (Schéma 29). Tout d'abord, l'alcool iodé **231** préparé à partir du pipéronal avec un rendement de 27% est protégé en mésylate iodé **299** avec un rendement quantitatif. Celui-ci est couplé dans des conditions classiques de Sonogashira avec le 5-pentynol **300** à température ambiante pour donner l'acétylénique **301** avec un rendement de 87%. En appliquant les conditions de la réaction de Pauson-Khand, deux régio-isomères peuvent être obtenus mais seul l'isomère souhaité **302** est obtenu avec un rendement de 58% en utilisant le sulfure de *n*-butyle et de méthyle comme promoteur et le DMSO comme oxydant. L'oxydation de l'alcool effectuée par le chlorochromate de pyridinium donne l'aldéhyde **303** avec un rendement de 68%.

L'amination réductrice a fourni l'amine benzylique **304** qui permet la formation du cycle à 10 chaînons du composé **305** par *N*-alkylation intramoléculaire pour donner le composé **305** avec un rendement de 70% sur les deux étapes. La transformation de la benzylamine en amine protégée par un groupement tertbutoxycarbonyl Boc est effectuée en deux étapes par hydrogenation catalytique puis protection fournissant l'intermédiaire clé **306** utilisé par Mariano.<sup>188</sup>

191 P. Xing, Z. Huang, Y. Jin, B. Jiang, *Synthesis* **2013**, 45, 596-600.

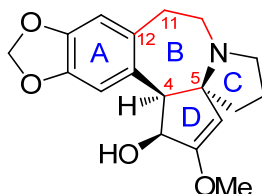




**Schéma 29 : Synthèse de Jiang**

Jiang propose ainsi une synthèse formelle de l'intermédiaire **306** de Mariano conduisant à la CET **1** en 19 étapes et 5,4% de rendement global.

## II.4 Autres stratégies de formation du cycle B



### II.4.1 Synthèse d'Ikeda

En 1990, Ikeda publie une synthèse totale de la céphalotaxine **1** en proposant une déconnexion originale (C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>) pour la formation du cycle B.<sup>192c</sup> Celui-ci est formé par une réaction de Pummerer du sulfoxyde **313** pour donner le composé **314** ayant le squelette complet de la céphalotaxine **1** (Schéma 30). A partir du pipéronal **155**, Ikeda accède au

192 (a) H. Ishibashi, M. Okano, H. Tamaki, K. Maruyama, T. Yakura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1436-143. (b) M. Ikeda, M. Okano, K. Kosaka, M. Kido, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 276-281. (b) Référence 186.

**Synthesis of compound 199:**

Starting material **155** reacts with  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (74% yield) to form intermediate **201**. Intermediate **201** undergoes TMM reaction with  $\text{TMS-CH=CH-OAc}$  (**307**) catalyzed by  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(i\text{PrO})_3\text{P}$  (90% yield) to form **308**. The cis/trans ratio of **308** is 2:8.

Intermediate **308** reacts with methyl acrylate ( $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ) in the presence of triton B, THF, and tBuOH (100% yield) to form **309**.

Intermediate **309** is converted to **310** via two steps: 1) Zn, HCl, EtOH; 2) NaOH (81% yield).

Intermediate **310** is converted to **311** via two steps: 1) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>; 2) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, TsOH.

Intermediate **311** is converted to **312** via three steps: 1) Red-Al; 2) S-CO<sub>2</sub>H, DCC; 3) AcOH, H<sub>2</sub>O.

Intermediate **312** is converted to **313** via three steps: 1) NaBH<sub>4</sub>; 2) Ac<sub>2</sub>O; 3) NaIO<sub>4</sub> (93% yield). Compound **312** is also noted as being formed from **310** in 82% yield.

Intermediate **313** is converted to **314** via TFAA (85% yield).

Intermediate **314** is converted to **315** via Ni Raney.

Intermediate **315** is converted to **199** via two steps: 1) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2) Swern (83% yield from **314**).

Intermediate **199** is converted to **CET 1** via Hanoka (3 étapes, 62% yield).

DCC = C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>-N=C=N-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>

**199** intermédiaire de Hanaoka

L'adduit **308** ainsi obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères (*cis/trans* 2:8) est condensé sur l'acrylate de méthyle pour conduire au nitro-ester **309** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le cycle C est formé après réduction du groupement nitro et cyclisation spontanée pour donner le lactame spiranique **310**. Le clivage oxydatif du motif éthylénique exocyclique suivi de la protection de la fonction cétone résultante aboutit à l'acétal **311**. L'action du Red-Al® fournit ensuite une amine secondaire qui est condensée sur l'acide méthylsulfénylacétique. L'hydrolyse de l'acétal régénère la fonction cétone du composé **312**. Après réduction par NaBH<sub>4</sub> et estérification de la fonction hydroxyle, l'oxydation au périodate de sodium conduit au sulfoxyde **313**. La réaction de Pummerer

88

menée sur celui-ci en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) permet de fermer le cycle B du composé **314**. Ikéda accède enfin en trois étapes (désulfuration, saponification et oxydation de Swern) au composé **199**, qui est le synthon précédemment utilisé par Hanaoka,<sup>173</sup> dont il utilise la séquence finale pour obtenir la CET **1**, en une séquence linéaire de 19 étapes avec 18% de rendement.

#### II.4.2 Synthèse formelle de Nagasaka

En 2002, Nagasaka<sup>194</sup> décrit une synthèse formelle de la céphalotaxine **1** en proposant une nouvelle voie d'accès au cétolactame **331** décrit par Hanaoka en 1988.<sup>173</sup> Le cycle B est formé par expansion de cycle à partir d'un précurseur à six chaînons **323** provenant d'une réaction de cyclisation impliquant un intermédiaire de type *N*-acyliminium (**321** → **323**, Schéma 31).

Le composé **318**, préparé en 5 étapes à partir du 4-pentynol **316**, possède les atomes C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> nécessaires à la formation du cycle C ainsi que les futurs atomes C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> du squelette de la CET **1**. Il est ensuite couplé à l'amine **170** qui est accessible en 2 étapes à partir du pipéronal **155** pour donner l'amide **319**. Ce dernier, traité par une base forte, engendre le cycle C par *N*-hétérocyclisation intramoléculaire. Le composé **320** ainsi formé réagit avec le diméthyldioxirane dans le méthanol pour donner l'intermédiaire instable **321** qui est immédiatement traité par du BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O engendrant l'acyliminium **322** qui se cyclise en composé **323**. Après la réaction d'expansion de cycle par réarrangement de Stevens fournissant le cycle B (**323** → **325**), l'aldéhyde **326** est obtenu par débenzylation suivie d'une oxydation de Dess-Martin. L'atome de carbone manquant (C<sub>1</sub>) est apporté sous forme de l'organolithien dérivé de l'acétate de benzyle. L'aldol intermédiaire est oxydé en β-cétoester **327**. Le cycle D est ensuite formé par cyclisation de l'acyliminium **328** qui, par élimination d'acide iodhydrique fournit **330**. Le composé **331**, précédemment décrit par Hanaoka, est alors obtenu par débenzylation et hydrogénation de la double liaison endocyclique. Nagasaka propose ainsi une synthèse formelle de la CET **1** en 19 étapes et 5,6% de rendement global.

---

194 Y. Koseki, H. Sato, Y. Watanabe, T. Nagasaka, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 885-888.



Prelog-Léonard d'une énone porteuse d'un atome d'azote en position spiranique (**336** → **340**, Schéma 32).<sup>195</sup>

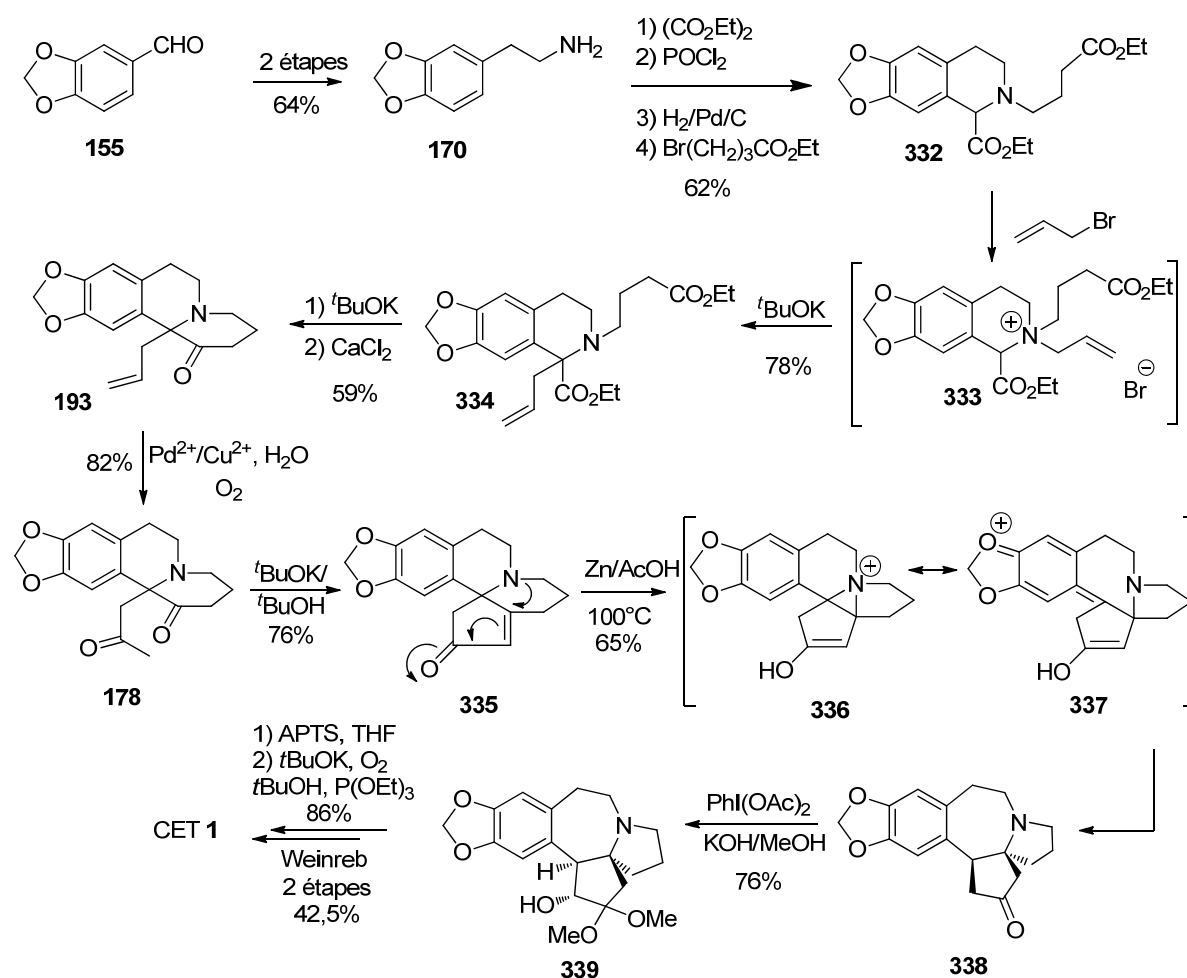


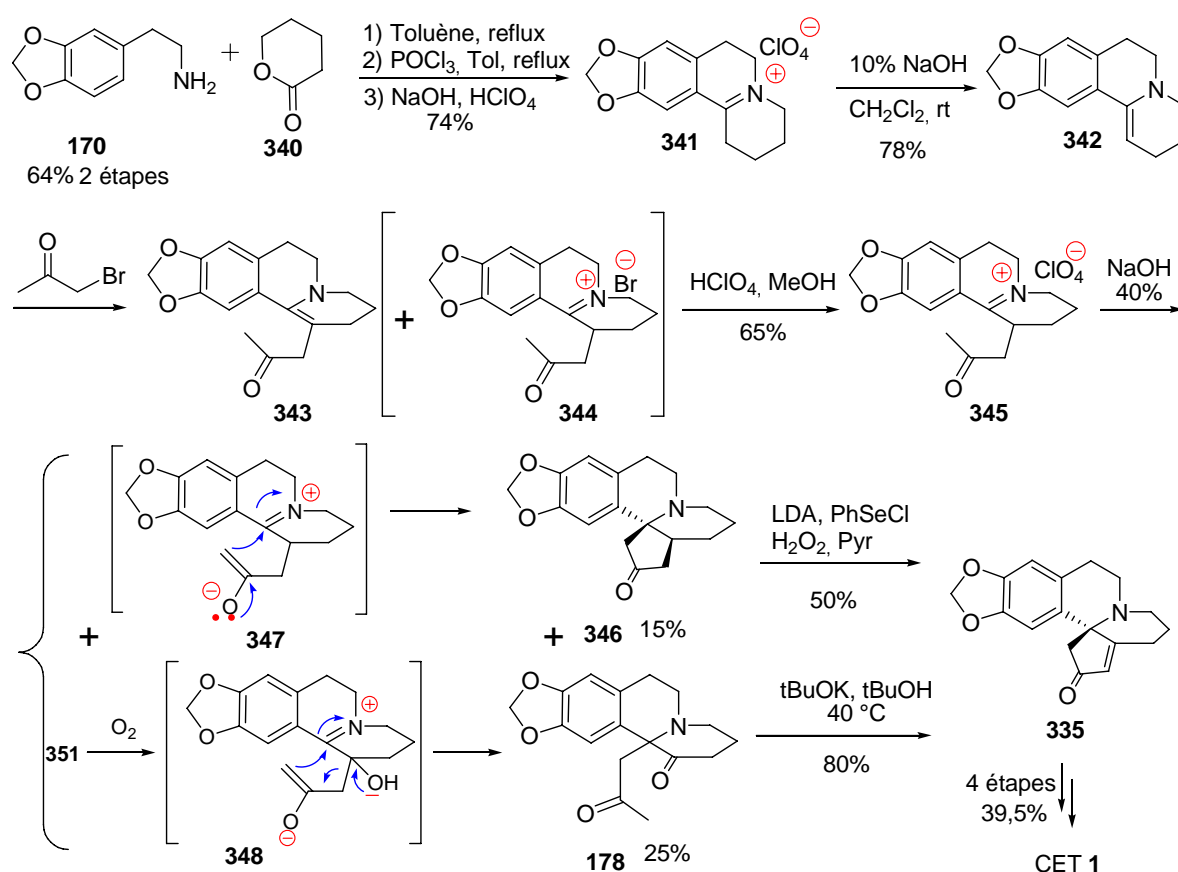
Schéma 32 : Synthèse de Li (2003)

A partir de l'amine **170**, issue du pipéronal **155**, Li accède au diester **332** par réaction de Bischler-Napieralski suivie d'une alkylation par le 4-bromobutanoate d'éthyle. Après quaternarisation de l'atome d'azote par un motif allylique et réarrangement sigmatropique, le composé **335** est obtenu par réaction de Dieckmann du diester **334** suivie d'une décarboxylation. Une oxydation de Wacker suivie d'une réaction d'aldolisation-crotonisation permet la formation de l'énone figurant le cycle D. Les cycles B et C du squelette tétracyclique de la céphalotaxine **1** sont alors formés lors du réarrangement en milieu acide du composé **335** via l'aziridinium **336**. L'oxydation de **338** par de l'iode hypervalent fournit l'acétal **339** qui est converti en 3-épi-déméthylcéphalotaxine en milieu acide, puis en déméthylcéphalotaxinone **35** par déshydrogénation auto-oxydante en présence

195 W.-D. Li, Y. Wang, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2931-2934.

de *tert*-butylate de potassium et d'air,<sup>196</sup> qui peut être transformée en céphalotaxine **1** selon Weinreb,<sup>160</sup> pour achever une synthèse en 17 étapes et 2,0% de rendement global.

Par la suite, en 2005, Li et collaborateurs ont décrit une construction originale de l'intermédiaire amino-énone **335** (Schéma 33)<sup>197</sup> dont la synthèse commence par condensation de Bischler-Napieralski de la  $\beta$ -(3,4-méthylènedioxy)phényléthylamine **170** avec la  $\delta$ -valérolactone **340** catalysée par l'oxychlorure de phosphore dans toluène à reflux pour donner le perchlorate d'iminium **341** avec 74% de rendement.



**Schéma 33:** Synthèse de l'amino-énone **335** de Li (2005)

Celui-ci traité par une solution aqueuse de soude à 10% à température ambiante donne l'énamine labile **342** qui est alkylée avec l' $\alpha$ -bromoacétone pour donner l'énamine endocyclique **343** et le bromure d'iminium **344** correspondant avec 20% et 50% de rendement, respectivement. Ce brut d'alkylation est converti par traitement avec l'acide perchlorique à 70% dans méthanol en composé **345** avec 65% de rendement, puis est exposé en milieu basique pour conduire à la cétone pentacyclique **346** accompagnée de la dione **178**

196 G. Büchi, P. Kulsa, K. Ogasawara, R. L. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 999.

197 W.-D. Z. Li, B.-C. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3277-3280.

avec un rendement de 15% et 25% respectivement, dont la cyclisation par aldolisation crotonisation intramoléculaire par le *t*-ButOK conduit à l'énone **335**. La cyclopentanone **346** est oxydée par voie radicalaire pour fournir l'énone **335** obtenue avec un rendement combiné de 27,5% à partir du perchlorate **345**, complétant une synthèse formelle en 13 étapes de la (±)-CET **1** avec un rendement global de 2,74%. Une cyclisation de type Mannich de perchlorate d'iminium **345** via l'énolate d'iminium **347** promu en milieu basique peut expliquer la formation de la cétone pentacyclique **346**. Un mécanisme possible pour la formation du composé **194** à partir de perchlorate d'iminium **337** en condition alcaline implique l'énamine **343** qui subit une oxydation à l'air et un réarrangement en dione **178** par une transposition de liaison C-C intramoléculaire via l'intermédiaire **348**.

#### II.4.4 Synthèse de Tu et Zhang

En 2009, Tu et Zhang ont développé une synthèse de l'intermédiaire isoquinoline **335** de Li<sup>197</sup> basée sur une réaction clé de Schmidt intramoléculaire d'une azido-dione achirale **358** et un réarrangement sigmatropique [2,3] pour construire le centre quaternaire C<sub>5</sub> (Schéma 34).<sup>198</sup> La synthèse commence par la réduction de l'acide homopipéronylique **156** par LiAlH<sub>4</sub> pour donner l'alcool **349** qui est bromé régiosélectivement en composé **350** dont la fonction alcool est convertie en chloré conduisant au composé **351** avec un rendement de 72,2%, soit 36,1% en 8 étapes à partir du pipéronal **155**.<sup>199</sup>

Par couplage de Kumada-Suzuki de l'acide arylboronique préparé à partir du bromé **352** avec la 2-iodocyclopenténone<sup>200</sup>, l'énone **353** est obtenue avec 81% de rendement. Une addition de Grignard en 1,2 sur l'énone **353** fournit l'alcool **354** avec un rendement de 94%, puis la substitution du chlore par un azidure suivie de l'époxydation et de la silylation de l'alcool avec TMSCl conduit à l'azoture d'époxy siloxy **356** avec un rendement de 78%, soit 63% de rendement à partir de l'énone **353**. Le traitement de l'époxyde **356** par TiCl<sub>4</sub> à -78 °C donne la β-hydroxycétone **357** qui est oxydée en dione **358** par le réactif de Dess-Martin avec 70% de rendement sur deux étapes dont la réaction clé de Schmidt intramoléculaire par TiCl<sub>4</sub> à 0 °C fournit le composé **359** avec 75% de rendement. Une oxydation de Wacker fournit la méthyl cétone **360** avec un rendement quantitatif dont la fonction lactame est sélectivement réduite en amine par traitement avec le réactif de Lawesson puis réduction du thiolactam en utilisant le nickel de Raney W-2 donnant le composé **178** avec un rendement de 85% en deux

198 Y.-M. Zhao, P. Gu, H.-J. Zhang, Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3211–3213.

199 Y.-M. Zhao, P. Gu, Y.-Q. Tu, H.-J. Zhang, Q.-W. Zhang, C.-A. Fan, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5289–5295.

200 M. E. Krafft, J. W. Cran, *Synlett*, **2005**, 1263.

étapes. Pour compléter la synthèse, une cyclisation aldolique aisée de la dione **178** a donné le tétracycle clé **335** avec un rendement de 80%. L'intermédiaire **335** ayant été utilisé pour la synthèse totale de la céphalotaxine par Li,<sup>195</sup> par conséquent, Tu et Zhang proposent une synthèse formelle de la céphalotaxine **1** racémique en 25 étapes avec un rendement total de 0,8%.

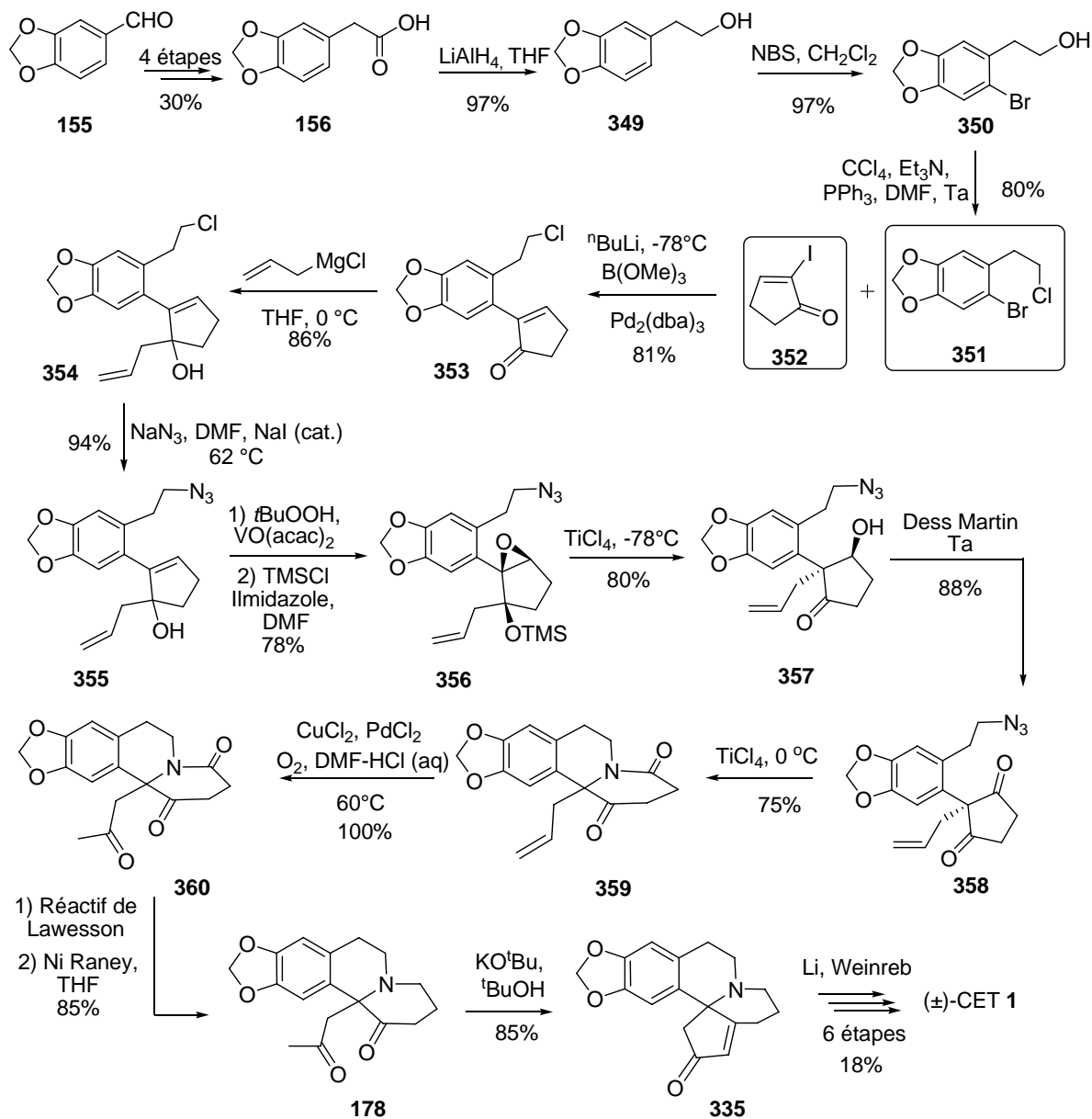
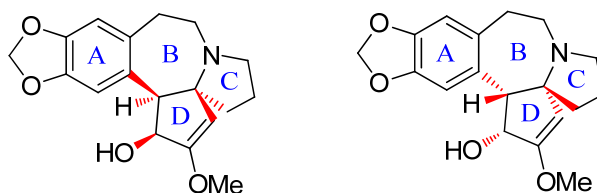


Schéma 34 : Synthèse de Tu et Zhang



## II.5 Synthèses asymétriques de la céphalotaxine



Les études de relation structure-activité ont montré l'importance de la configuration absolue de la céphalotaxine dans les propriétés biologiques de ses principaux esters.<sup>3a</sup> Le contrôle relatif et absolu des trois centres asymétriques de la céphalotaxine lors d'une synthèse totale est donc un enjeu majeur qui, au milieu des années 90, n'avait toujours pas été relevé. La seule méthode pour obtenir la céphalotaxine synthétique optiquement active consistait alors en un dédoublement par un agent chiral en fin de synthèse suivi d'une séparation des diastéréoisomères.

On remarque que, dans la plupart des synthèses racémiques décrites précédemment, la céphalotaxine racémique est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère, sans qu'il soit nécessaire, à quelques exceptions près (*cf.* synthèse de Fuchs<sup>187</sup> Schéma 26, p 82) d'effectuer une séparation. Cela signifie que, selon la stratégie de synthèse employée, les trois centres asymétriques contigus sont susceptibles de se contrôler mutuellement. Ce phénomène est particulièrement net dans les stratégies employant la déconnexion C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> pour la formation du cycle B. Lors de l'étape de cyclisation, l'arrangement thermodynamique le plus stable correspond à la configuration relative en C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> qui est celle de la céphalotaxine naturelle (Schéma 35).

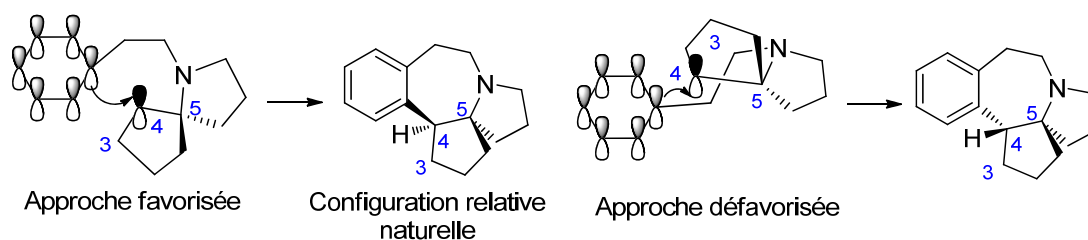
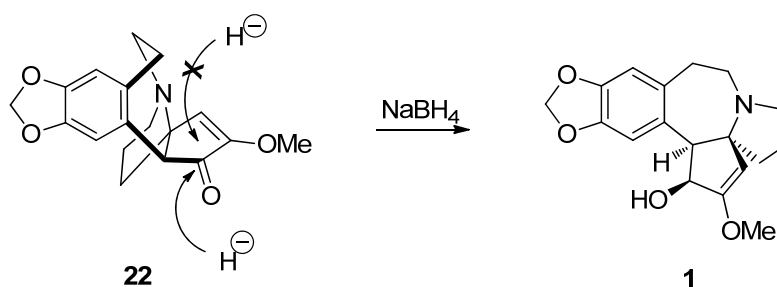


Schéma 35

D'autre part, il est établi, depuis les travaux de Weinreb,<sup>160</sup> que la réduction de la céphalotaxinone **22** en céphalotaxine **1** est totalement stéréosélective. L'hydruure attaque le carbonyle du côté le moins encombré conduisant à la configuration relative naturelle des centres C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> (Schéma 36).



**Schéma 36 :** Attaque stéréosélective d'un hydrure sur la céphalotaxinone 22

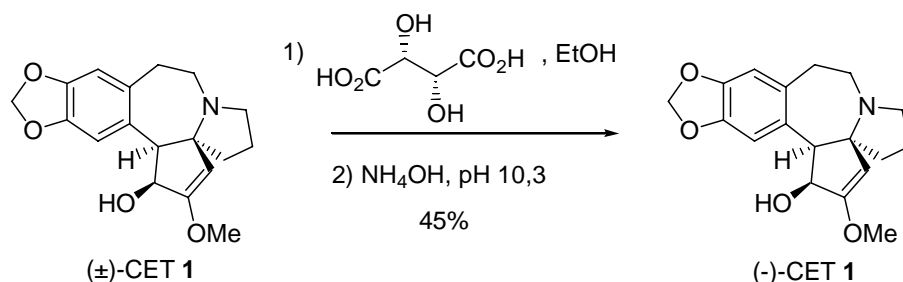
En résumé, il est possible de contrôler successivement le centre  $C_4$  *via* le centre  $C_5$  puis le centre  $C_3$  *via* le centre  $C_4$ , ce qui signifie qu'une synthèse énantiosélective de la céphalotaxine peut être menée à partir du seul contrôle du centre  $C_5$  tétrasubstitué.

C'est pour cette raison que 13 des 16 synthèses asymétriques publiées depuis 1995 se basent sur le contrôle du centre spiranique  $C_5$  suivi d'une cyclisation stéréosélective formant le cycle B et contrôlant le centre  $C_4$ , la synthèse étant achevée par le contrôle du centre  $C_3$  lors de l'étape de réduction.

Nous avons choisi de présenter d'abord les accès à la CET par dédoublement (Weinreb, Zhong et El Bialy), puis les approches qui effectuent un couplage avec l'unité aromatique A avant d'élaborer le système azaspiranique CD et relèvent de la stratégie du contrôle du centre  $C_5$  (Mori, Ikeda, Hayes, Tietze) ou non (Gin, Ishibashi) suivies par les stratégies qui élaborent une unité CD avant le couplage à l'unité aromatique A (Nagasaka, Royer, Dumas et d'Angelo, Mariano, Stoltz, Hayes, Tu et Renaud), la seule qui ait requis un dédoublement après couplage étant celle de Stoltz.

### II.5.1 Dédoublement de la céphalotaxine selon Weinreb

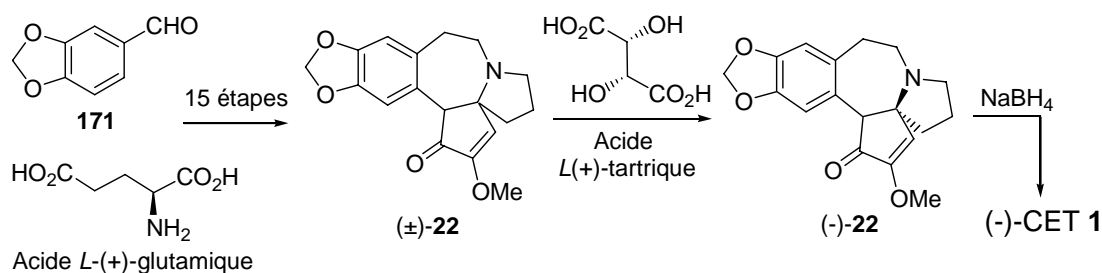
D'un point de vue industriel, le groupe Merck a repris la synthèse de Weinreb en série racémique en améliorant le rendement (11,7% en supprimant certaines étapes de purification). La céphalotaxine optiquement active, dans sa configuration naturelle, a été obtenue par résolution de la céphalotaxine racémique par l'acide *L*-(+)-tartrique avec 45% de rendement, ce qui a permis d'obtenir à grande échelle la (-)-CET avec 5,3% de rendement global et 98,5% d'ee, et la conduite des essais cliniques aux Etats-Unis par la société Merck avec l'HHT en dérivant (Schéma 37).<sup>163</sup>



**Schéma 37 : Dédoublage de Merck-Weinreb**

### II.5.2 Synthèse et dédoublement de Zhong

La céphalotaxine racémique a été synthétisée en 16 étapes à partir de l'acide *L*-glutamique et du pipéronal **171**. La céphalotaxinone racémique **22** a été séparée en énantiomères par l'acide *L*-(+)-tartrique, permettant d'accéder à la (-)-CET **1** après réduction au borohydrure de sodium (Schéma 38).<sup>160a</sup>



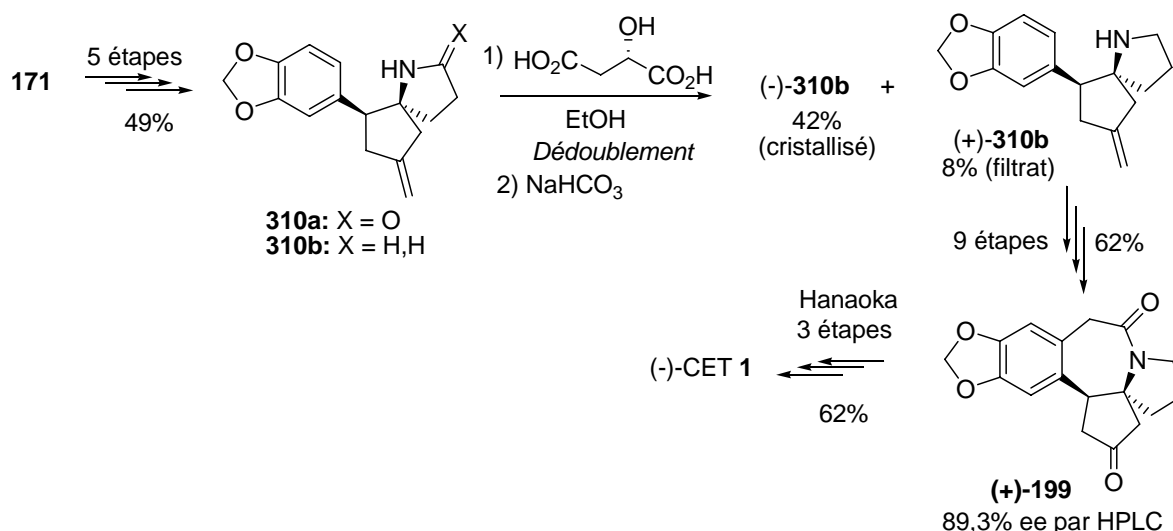
**Schéma 38 : Synthèse et dédoublement de Zhong**

### II.5.3 Synthèse et dédoublement de El Bialy

El Bialy a proposé le dédoublement avec l'acide *L*-malique d'un analogue **310b** de l'intermédiaire d'Ikeda **310a**<sup>201</sup> pour accéder à la (-)-CET **1** en 18 étapes dont un dédoublement et 1,5% de rendement global à partir du pipéronal **155** (Schéma 39).<sup>202</sup> La séparation des malates diastéréoisomères conduit à un sel majoritaire conduisant à l'énantiomère (-)-**310b**. Après comparaison des activités optiques, ce sel cristallisé conduirait à la (+)-céphalotaxine. L'utilisation de l'antipode (+)-**310b** obtenu par concentration des eaux mères a fourni l'intermédiaire d'Hanaoka (+)-**199**, qui permet à l'accès à la (-)-CET **1**, avec un excès énantiomérique de 89,3% mesuré par HPLC chirale.

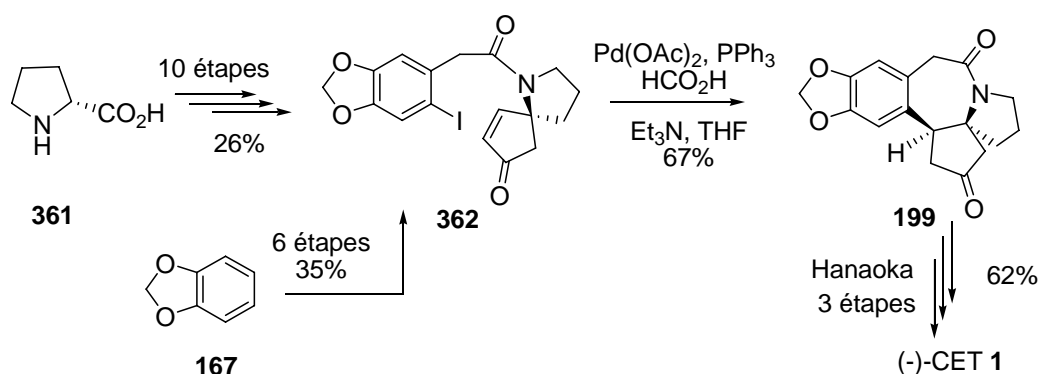
201 M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, K.-I.Hirose, M. Kotake, T. Sato, S. M. M. Bayomi, I. A. Shehata, A. M. Abdelal, L. M. Gad, T. Yakura, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 983-987.

202 S. A. A. El Bialy, M. A. Ismail, L. M. Gad and A. M. M. Abdelal, *Med. Chem. Res.*, **2002**, 11, 293-300.



**Schéma 39 :** Synthèse et dédoublement de El Bialy

Dans sa deuxième synthèse formelle, la formation du cycle B par réaction pallado-catalysée a été mise à profit pour accéder au céto-lactame ABCD **199**, qui est un intermédiaire d'Hanaoka.<sup>173</sup> Le dérivé iodoarylé optiquement actif **362** préparé à partir de la *D*-proline **361** en utilisant la méthode de Seebach selon Ikeda,<sup>201</sup> a été converti en intermédiaire d'Ikeda **199** avec 67% de rendement par réaction de Heck réductrice en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N et HCO<sub>2</sub>H dans le THF (Schéma 40). La réaction est particulièrement efficace alors que celle effectuée par Ikeda<sup>201</sup> (Pd(OAc)<sub>2</sub>, PBu<sub>3</sub>, Dppp, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le DMF) conduit au produit de Heck attendu avec seulement 7% de rendement accompagné de 4% de produit de deshalogéantion. Il réalise ainsi une synthèse formelle en 14 étapes et 10,8% de rendement global avec un ee de 89,3% mesuré par HPLC chirale.



**Schéma 40:** Synthèse de El Bialy

## II.5.4 Synthèse énantiosélective de Mori

En 1995, Mori décrit la première synthèse énantiosélective de la (-)-CET **1** naturelle en partant de la (+)-*D* proline (non naturelle) qui apporte le centre C<sub>5</sub> dans la configuration (*R*) désirée (Schéma 41).

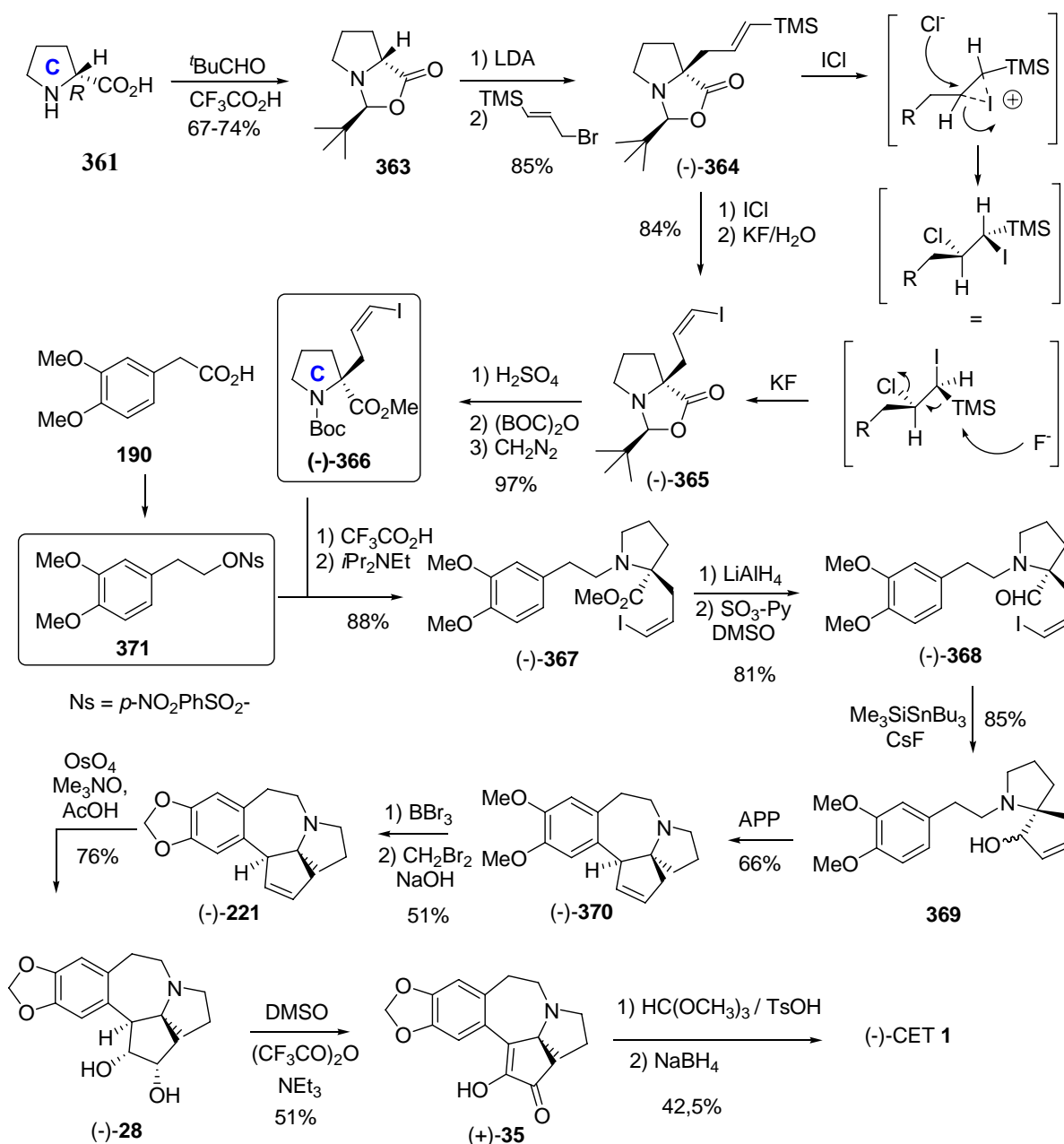


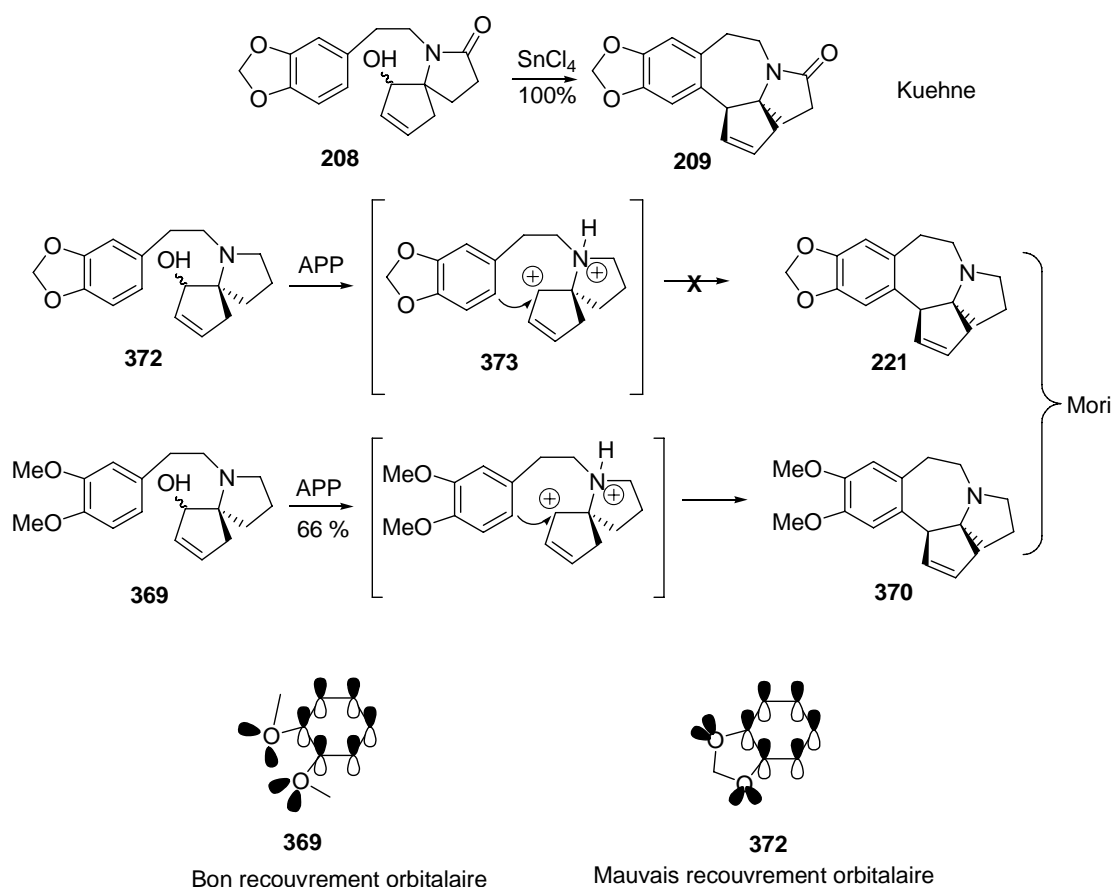
Schéma 41: Synthèse de Mori

Le composé **363**, obtenu à partir de la *D*-proline selon la méthode de Seebach,<sup>203</sup> est alkylé pour donner le dérivé silylé **364**. Celui-ci est converti en iodure vinylique **365**. La pyrrolidine protégée **366**, obtenue en 3 étapes, est couplée avec l'unité aromatique **371**

203 A. K. Beck, S. Blank, K. Job, D. Seebach, T. Sommerfeld, *Org. Synth.*, **1993**, 62-67.

dérivée de l'acide homovératrique **190** pour donner le composé **367**. Après transformation de l'ester méthylique en aldéhyde, le système spiranique est formé par cyclisation *via* un dérivé stannylé (**368** → **369**). Le cycle B est ensuite formé par cyclisation en milieu acide du composé **369**.

Il est à noter que, dans sa stratégie initiale, Mori avait prévu la cyclisation du composé **372** portant le groupement benzodioxole. Cependant, traité par l'acide polyphosphorique, celui-ci ne se cyclise pas, ce résultat est d'autant plus surprenant que Kuehne réalise la cyclisation du composé analogue amide **208** en présence de SnCl<sub>4</sub> (Schéma 42).



**Schéma 42**

On peut supposer que l'atome d'azote tertiaire du composé **372** se protone dans les conditions acides de cyclisation, ce qui gêne la réaction du noyau aromatique sur le carbocation intermédiaire. Cette protonation n'a sans doute pas lieu dans le cas du lactame **208** utilisé par Kuehne. Pour mener à bien la réaction de cyclisation, Mori doit utiliser l'unité aromatique **369** dérivée de l'acide homovératrique **190** dont le noyau aromatique est plus riche en électron. En effet, il a été montré que, dans le cas d'un noyau aromatique substitué par deux groupements méthoxy, il y a un bon recouvrement entre les orbitales des atomes

d'oxygène et le système  $\pi$  aromatique. Ce recouvrement se fait moins bien dans le cas du groupement méthylènedioxy à cause de la rigidité du cycle dioxole, il en résulte un noyau aromatique moins riche en électron.<sup>204</sup>

En résumé, la réaction de cyclisation de Mori est moins favorisée que celle de Kuehne à cause d'une probable protonation de l'atome d'azote et cela nécessite d'utiliser un noyau aromatique enrichi en électrons.

A partir du composé cyclisé **370**, Mori forme le système benzodioxole en deux étapes pour aboutir au composé **221** qui est oxydé par OsO<sub>4</sub> pour donner le diol **28**. A ce stade, Mori ne peut utiliser les conditions de la littérature pour accéder à l'éther d'énol dérivé de la céphalotaxinone **35** car elles entraînent une racémisation quasi complète du produit. En revanche, l'acétalisation régiosélective par l'orthoformiate de méthyle suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium fournit la (-)-CET sans perte de l'activité optique. Par cette méthode, Mori propose ainsi la première synthèse énantiosélective de la (-)-CET naturelle en 18 étapes avec un rendement global de 1,6% et un ee de 86%.

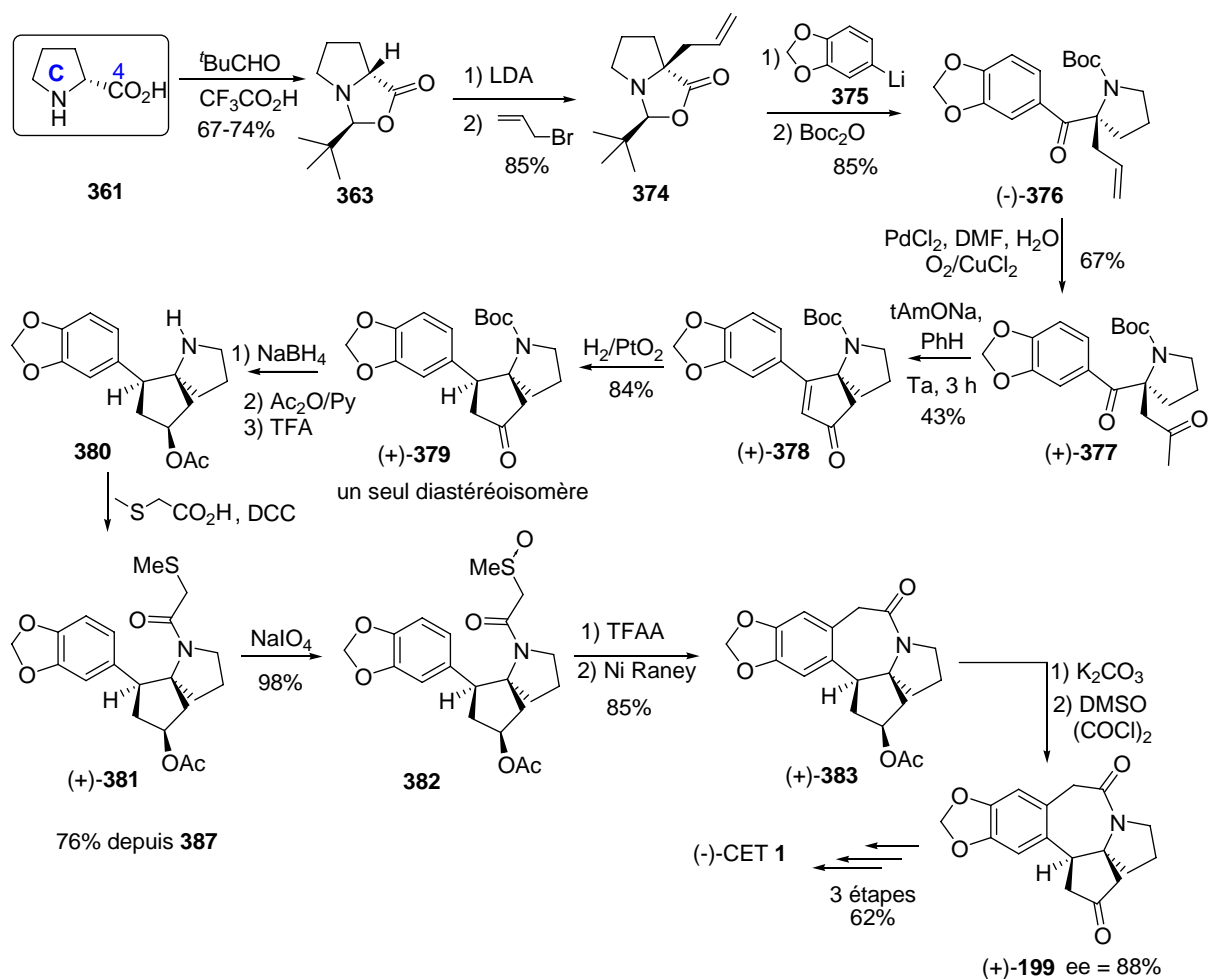
### II.5.5 Synthèse énantiosélective d'Ikeda

En 1999, Ikeda propose une version asymétrique de sa première synthèse en développant un accès énantiosélectif à l'intermédiaire **199** par utilisation comme Mori de la *D*-proline (non naturelle) qui fournit le cycle C et l'atome de carbone C<sub>4</sub> (Schéma 43).<sup>201</sup>

Le composé **363**, obtenu à partir de la (+)-*D*-proline **361** selon la méthode de Seebach, est alkylé pour donner le dérivé **374**. L'organolithien **375** est alors additionné et l'amine libre est protégée pour fournir l'adduit chiral **376**. Une réaction de Wacker suivie d'une réaction d'aldolisation-crotonisation de la dione **377** pour former le cycle D conduit au composé **378**. L'hydrogénation diastéréosélective de l'énone **378** permet à Ikeda d'accéder au dérivé **379** qui possède les centres C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> dans la bonne configuration absolue. En reprenant sa stratégie établie en série racémique, il forme alors le cycle B en six étapes en utilisant une réaction de Pummerer (**382** → **383**). Le synthon **199**, utilisé par Hanaoka et Ikeda dans leur synthèse racémique respective, est obtenu à partir de **383** en deux étapes par déprotection de la fonction hydroxyle puis oxydation de Swern. Ikeda propose ainsi une synthèse formelle asymétrique de la (-)-CET **1** avec un excès énantiomérique de 88% mesuré par HPLC chirale, en 19 étapes et 5,4% de rendement global.

---

204 C.-K. Sha, J.-J. Young, C.-P. Yeh, S.-C. Chang, S.-L. Wang, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2694-2696.



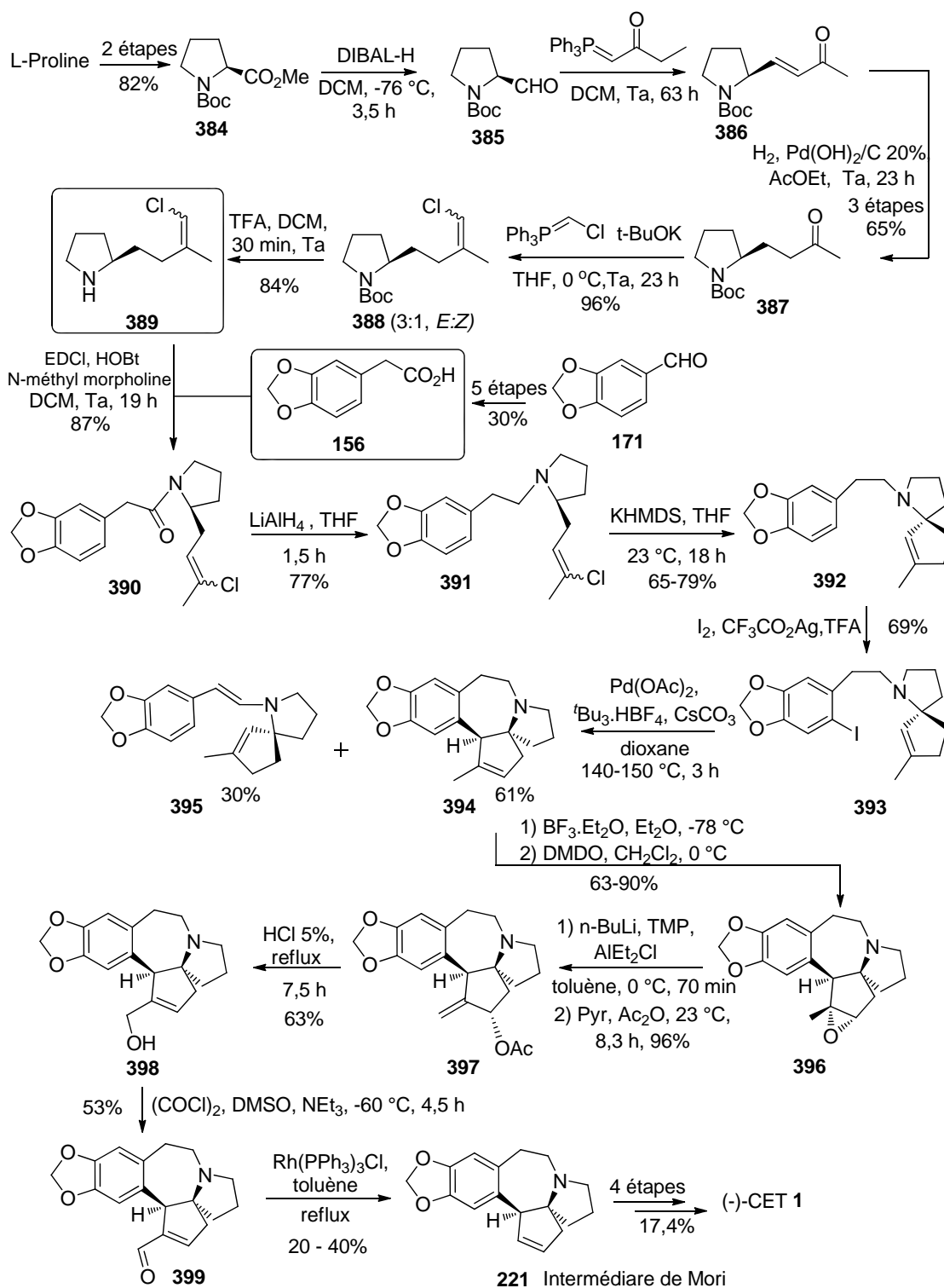
**Schéma 43 : synthèse formelle énantiosélective d'Ikeda**

## II.5.6 Synthèses de Hayes

Hayes a complété avec succès une nouvelle synthèse formelle de la (-)CET **1** basée sur une étape clé d'insertion de 1,5-CH d'alkylidène carbène pour former le système azaspiranique CD stéréocontrôlé.<sup>205</sup> Le précurseur de carbène choisi est le chloré vinylique **389** préparé en sept étapes et 50% de rendement global à partir de la *L*-proline via le *N*-Boc-prolinate de méthyle **384** dont la réduction avec le DIBAL-H donne l'aldéhyde **385** qui est homologué avec la 1-triphénylphosphoranylidène-2-propanone pour donner l'énone *E* **386** (Schéma 44). Celle-ci est réduite par hydrogénation catalytique en présence de Pd(OH)<sub>2</sub>/C donnant la cétone **387** qui est convertie par réaction de Wittig en chloré vinylique **388** (3:1, *E*:*Z*), l'atome d'azote est alors déprotégé par l'acide trifluoroacétique conduisant à la pyrrolidine **389**.

205 W. R. Esmieu, S. M. Worden, D. Catterick, C. Wilson, C. J. Hayes, *Org. Lett.*, **10**, **2008**, 3045-3048.





**Schéma 44 : Synthèse de Hayes**

Le couplage de la pyrrolidine **389** avec l'acide carboxylique **156** par le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (**EDCI**) et l'hydroxybenzotriazole (**HOBt**) puis la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  de l'amide a fourni le précurseur de l'alkylidène carbène désiré **391**. La réaction d'insertion 1,5-CH de carbène alkylidène est effectuée par traitement à

l'hexaméthylidisilazidure de potassium (KHMDs) à température ambiante pour fournir le dérivé [4,4] azaspirononane **392** avec un rendement de 65-79%. L'iodation aromatique régiosélective par l'iode en présence de trifluoroacétate d'argent et d'acide trifluoroacétique donne le composé clé **393** dont la structure, déterminée par diffraction des rayons X, permet de déterminer sa configuration absolue grâce à l'atome d'iode et de démontrer que la réaction d'insertion de carbène (**391** → **392**) a lieu avec rétention de configuration comme attendu. L'iodé **393** est cyclisé par réaction de Heck en utilisant des conditions de Fu<sup>206</sup> modifiées (Pd(OAc)<sub>2</sub>, P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>.HBF<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le dioxane à reflux) en unité pentacyclique **394** avec 61% de rendement, accompagnée de l'énamine **395** formée avec 30% de rendement. L'élaboration du cycle D nécessite d'enlever le carbone excédentaire par décarbonylation de l'aldéhyde **399** préparé comme suit : l'époxyde **396**, obtenu par oxydation de l'oléfine **397** au diméthylidioxirane après complexation de l'amine avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O avec un rendement de 63-90%, conduit par réarrangement régiosélectif dans les conditions de Yamamoto<sup>207</sup> à un alcool allylique protégé sous forme d'acétate allylique **397** avec 96% de rendement. Celui-ci est transposé en alcool primaire **398** en milieu acide aqueux avec 63% de rendement. Après oxydation de Swern, l'aldéhyde **399**, traité avec le catalyseur de Wilkinson dans le toluène à reflux conduit à l'intermédiaire de Mori<sup>178</sup> **221**, récupéré quantitativement mais instable sur silice (20-40%) pouvant être converti en (-)-céphalotaxine **1**, ce qui permet à Hayes de compléter une synthèse asymétrique formelle avec 75% ee en 22 étapes et 0,1% de rendement global.

### II.5.7 Synthèse énantiosélective de Tietze

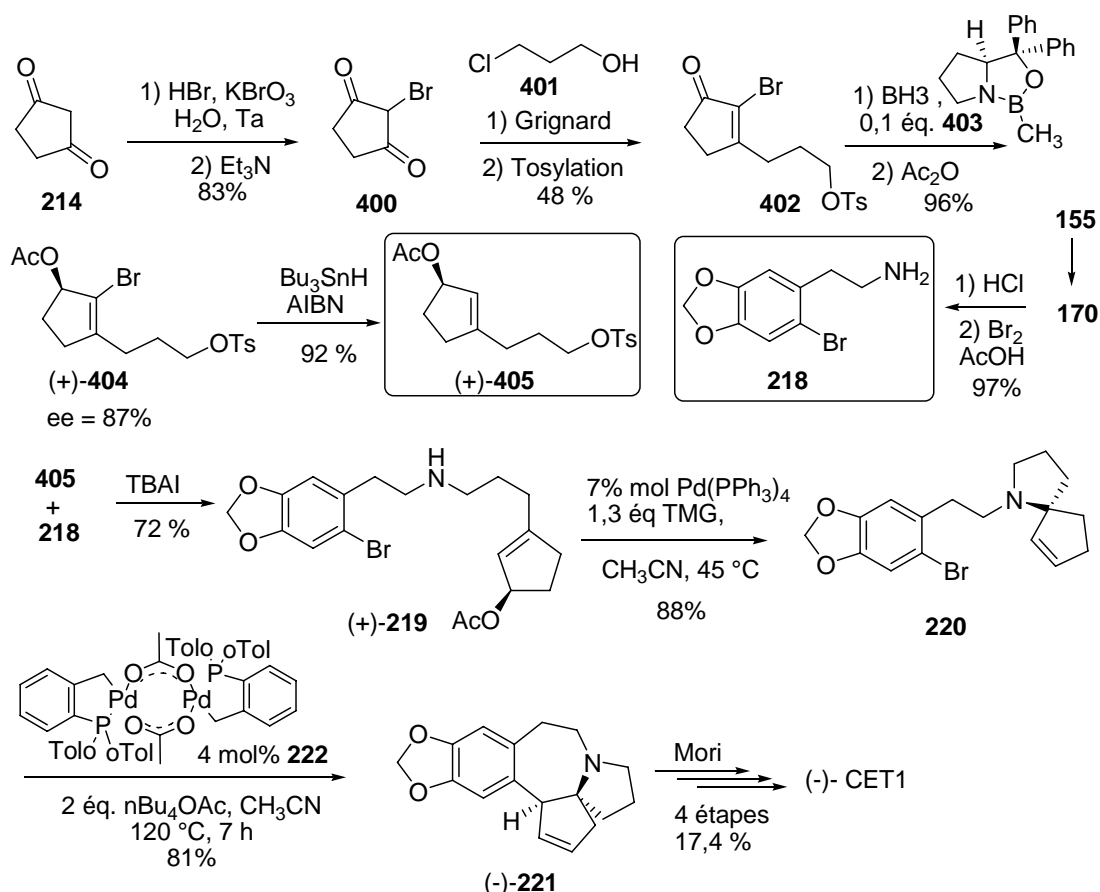
En 1999, Tietze propose une version asymétrique<sup>208</sup> de sa précédente synthèse de la céphalotaxine **1** en utilisant l'oxazaborolidine de Corey **403**<sup>209</sup> pour réduire de façon énantiosélective la cétone **402** (Schéma 45). La cétone **402** est préparée par bromation de la cyclopentanedione **214** au bromate de potassium puis réaction de Grignard du chloré **401** et tosylation avec 40% de rendement pour les 3 étapes. L'acétate chirale **404** préfigurant le cycle D est ainsi préparé avec un excès énantiomérique de 87% mesuré par RMN du proton en présence de sels d'euprium chiraux.

206 A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000.

207 A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6513-14.

208 L. F. Tietze, H. Schirok, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10264-10269.

209 E. J. Corey, C. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1986-2012.



**Schéma 45:** Synthèse énantiosélective de Tietze

Tietze utilise ensuite la voie synthétique déjà établie en couplant l'amine aromatique bromée **218** au tosylate **405** et en achevant la formation des cycles B, C et D par deux étapes consécutives pallado-catalysées stéréosélectives. La céphalotaxine naturelle (-)-**1** est ainsi obtenue sans érosion de l'activité optique avec 87% ee en 13 étapes et 3,1% de rendement global à partir de la dione **214** (Schéma 45).

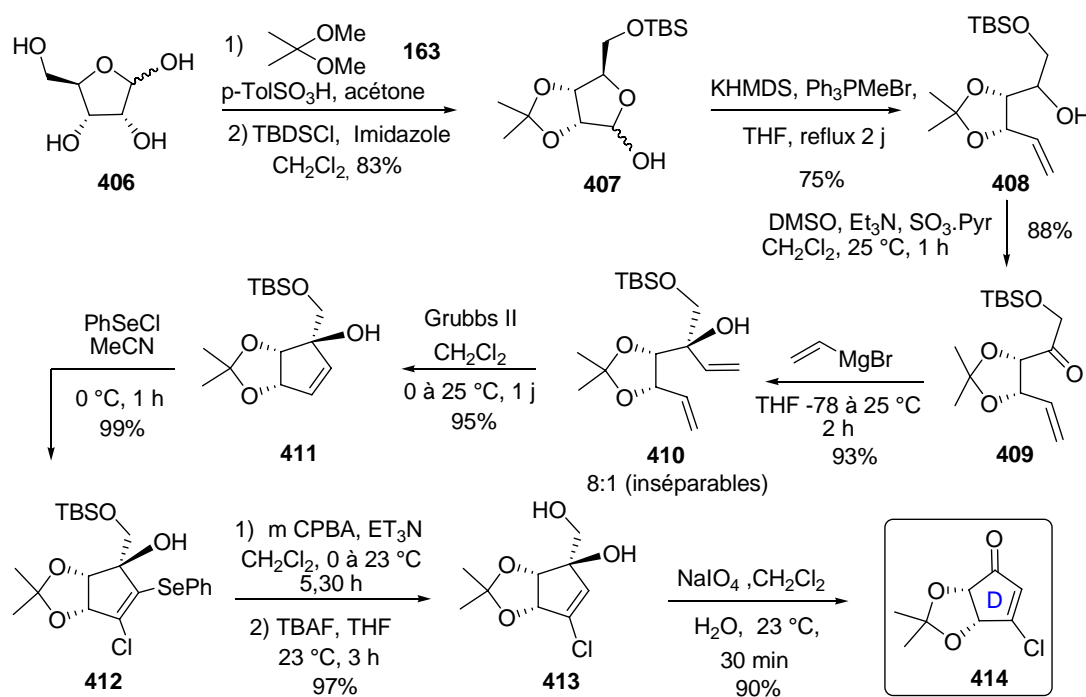
### II.5.8 Synthèse de Gin

Plusieurs étapes clés ont été utilisées par Gin et ses collaborateurs pour la synthèse totale de la (-)-CET **1**: l'introduction d'atome de l'azote par l'oxime **416** suivie par un réarrangement réductif de Neber conduisant à l'arizidine **417**; la construction du noyau benzazépine effectuée par un réarrangement [3,3]-sigmatropique de *N*-vinyl-2-aryle aziridine.<sup>210</sup> Le cycle spiropyrrolidinique est construit par cycloaddition 1,3-dipolaire d'un ylure d'azométhine **421** dérivé d'un vinologue d'amide **420** (énaminone). Le contrôle de chiralité est effectué par l'incorporation du cycle D énantipur **314** substitué en C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>. De

210 J. D. Eckelbarger, J. T. Wilmot, M. T. Epperson, C. S. Thakur, D. Shum, C. Antczak, L. Tarassishin, H. Djaballah, D. Gin, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4293-4306.

façon inattendue, un seul diastéréoisomère **422** est obtenu par l'introduction du groupe isopropylidène avec la paire de l'azote du dipôle 1,3 avant de former le cycle C. Le cycle D a été préparé à partir de D-ribofuranose pour donner la  $\beta$ -chloroénone chirale (-)-**414**.<sup>211</sup>

La synthèse commence par la double protection du D-ribose avec un rendement de 83% (Schéma 45). Une méthylation (75%) suivie par une oxydation de Parikh-Doering fournit la cétone **409** avec un rendement de 88%, qui est alkylée par le bromure de vinyl magnésium pour donner l'alcool **410** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inséparables (8:1) avec un rendement de 93%. Une réaction de métathèse est ensuite effectuée par le catalyseur de Grubbs II pour conduire au cyclopentène **411** avec 95% de rendement. Une réaction régiosélective de chlorosélenylation de l'alcène suivie par l'élimination oxydative du sélénioxyde et la déprotection de fonction alcool a fourni le composé **413** avec un rendement de 97%. La  $\beta$ -chloroénone **414** est finalement obtenue par clivage oxydatif du diol **413** au periodate de sodium avec un rendement de 90%.



**Schéma 46** : Synthèse de Gin, formation de l'unité D

La condensation de l'acétophenone **415**, préparée par acylation de Friedel Crafts du 1,2-méthylènebenzodioxole **167**,<sup>212</sup> avec le chlorhydrate d'hydroxylamine fournit l'oxime **416** avec un rendement de 78%. Le réarrangement réductif de Neber par  $\text{LiAlH}_4$  et la

211 Y. H. Jin, P. Liu, J. Wang, R. Baker, J. Huggins, C. K. Chu, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9012-9018.

212 T. Harada, T. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Synthesis*, **1991**, 1216-1220.

diisopropylamine à température élevée conduit à l'arizidine **417** avec un rendement de 88% qui s'additionne sur la  $\beta$ -chloroénone **414** fournissant le composé **418** sous forme d'un mélange 1:1 de diastéréoisomères avec un rendement de 85%.

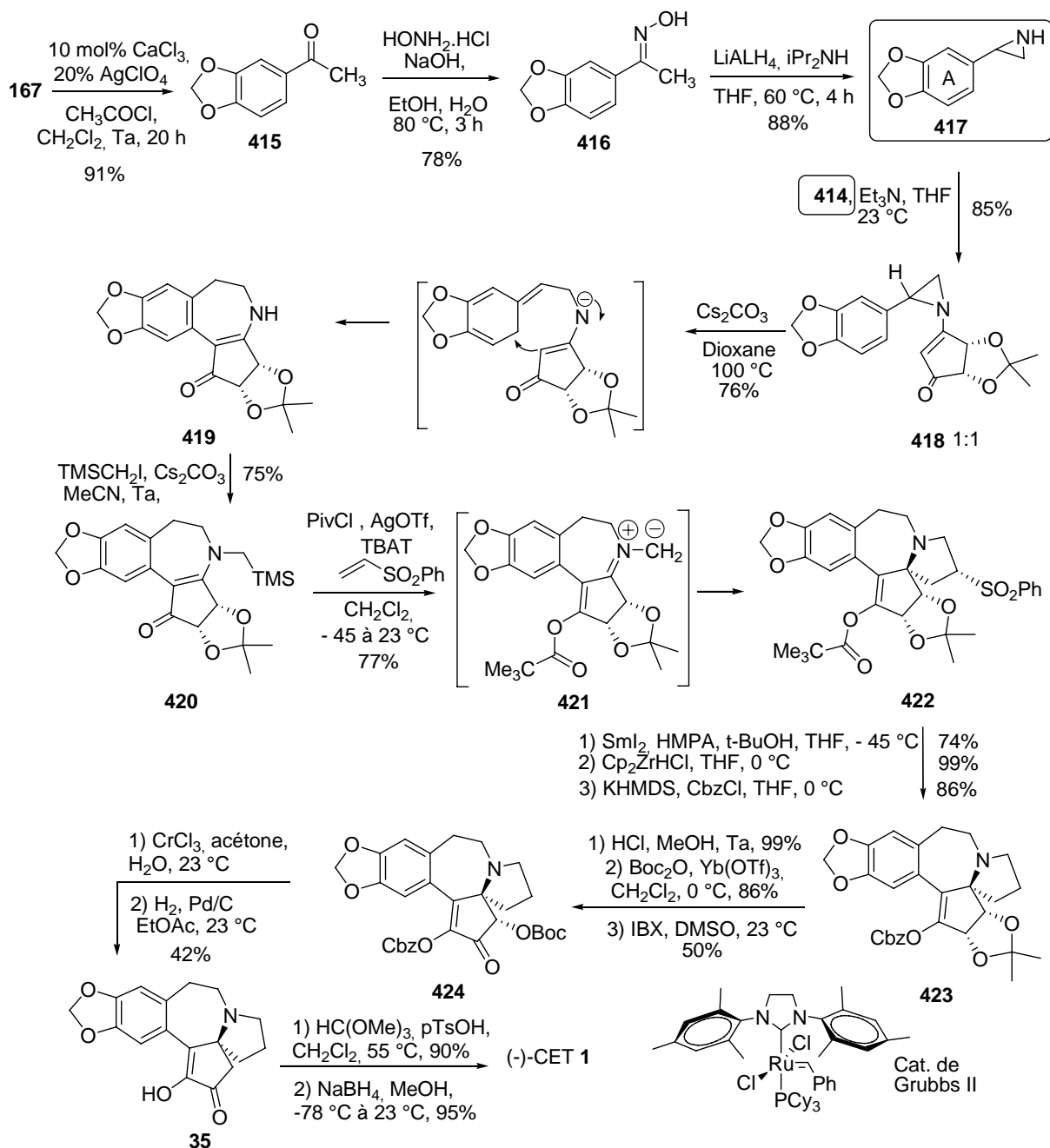


Schéma 48 : Synthèse de Gin

La formation de la benzazépine **419** par le réarrangement [3,3]-sigmatropique favorisé par l'ouverture de l'aziridine est effectuée par le carbonate de césium dans le dioxane avec un rendement de 76%. Pour construire le cycle C, la *N*-alcénylation par  $\text{TMSCH}_2\text{I}$  fournit l'amide vinylogue tertiaire avec un rendement de 75%, après O-activation

par le triflate de pivaloyle généré *in situ* par le chlorure de pivaloyle et AgOTf, est désilylé par le TBAT pour former l'ylure d'azométhine **421** qui réagit avec la phényl vinyl sulfone par cycloaddition dipolaire stéréo- et régiosélective formant la spiro-pyrrolidine **422** avec 77% de rendement. La configuration absolue désirée *R* en C5 de **422** est déterminée par diffraction des RX. Finalement, la désulfonation radicalaire est effectuée, suivie de l'hydrolyse du pivalate et la re-acylation par le chloroformiate de benzyle conduit à l'intermédiaire **423** avec un rendement de 63%. Après la déprotection de la fonction diol, la difficulté de protection sélective de l'hydroxyle en C<sub>1</sub> a été résolue par l'emploi de Boc<sub>2</sub>O et Yb(OTf)<sub>3</sub>. L'oxydation de l'hydroxyle en C<sub>2</sub> effectuée par IBX fournit avec un rendement de 50% l'énone **424** qui réagit avec le chlorure de chrome conduisant à l'élimination de la fonction O-Boc en C<sub>1</sub> et à la déprotection de la fonction alcool en C<sub>3</sub> pour arriver à la déméthycéphalotaxinone **35** transformée par Weinreb en CET **1**.<sup>160</sup> Cette synthèse permet de préparer la (-)-céphalotaxine **1** en 24 étapes avec un rendement de 1,6% (Schéma 48).

### II.5.9 Synthèse d'Ishibashi

Un élément caractéristique de la synthèse est la construction simultanée des cycles B et C de la céphalotaxine **1**. En 2008, Ishibashi a présenté une application de cette méthode, à une synthèse concise de la (-)-CET **1**.<sup>213</sup> La préparation de la cyclopentanone **430** optiquement active commence par la transformation du diéthyl *D*-(-)-tartrate en tosylate puis en triflate **426** qui réagit avec le phénylacétylure de lithium pour fournir l'acétylénique **427** (Schéma 49). La condensation de l'amine **432** avec la cyclopentanone **430** en présence de Ti(OiPr)<sub>4</sub> a fournit une imine, qui est acylée par le chlorure d'acryloyle pour donner l'énamide **433** avec 50% de rendement (Schéma 47). La réaction radicalaire en cascade de l'énamide **433** par Bu<sub>3</sub>SnH en présence de 1,1'-azobiscyclohexanecarbonitrile (ABCN) au reflux construit les deux cycles simultanément par un processus de type 7-*endo* et 5-*endo* du composé **434** avec 27% de rendement. La déprotection des fonctions alcool silylés au TBAF donne le diol **435** avec 96% de rendement qui par oxydation successive avec TFAA, DMSO et la triéthylamine conduit au composé **212** avec un rendement de 55%. La cétone **212** est traitée par le méthoxytriméthylsilane selon Royer<sup>216</sup> pour donner la cétone **436** convertie en (-)-CET **1** par réduction à l'alane, achevant une synthèse asymétrique en 17 étapes avec un rendement global de 1,4%.

213 T.Taniguchi, H. Ishibashi *Org. Lett.*, **10**, **2008**, 4129-4131

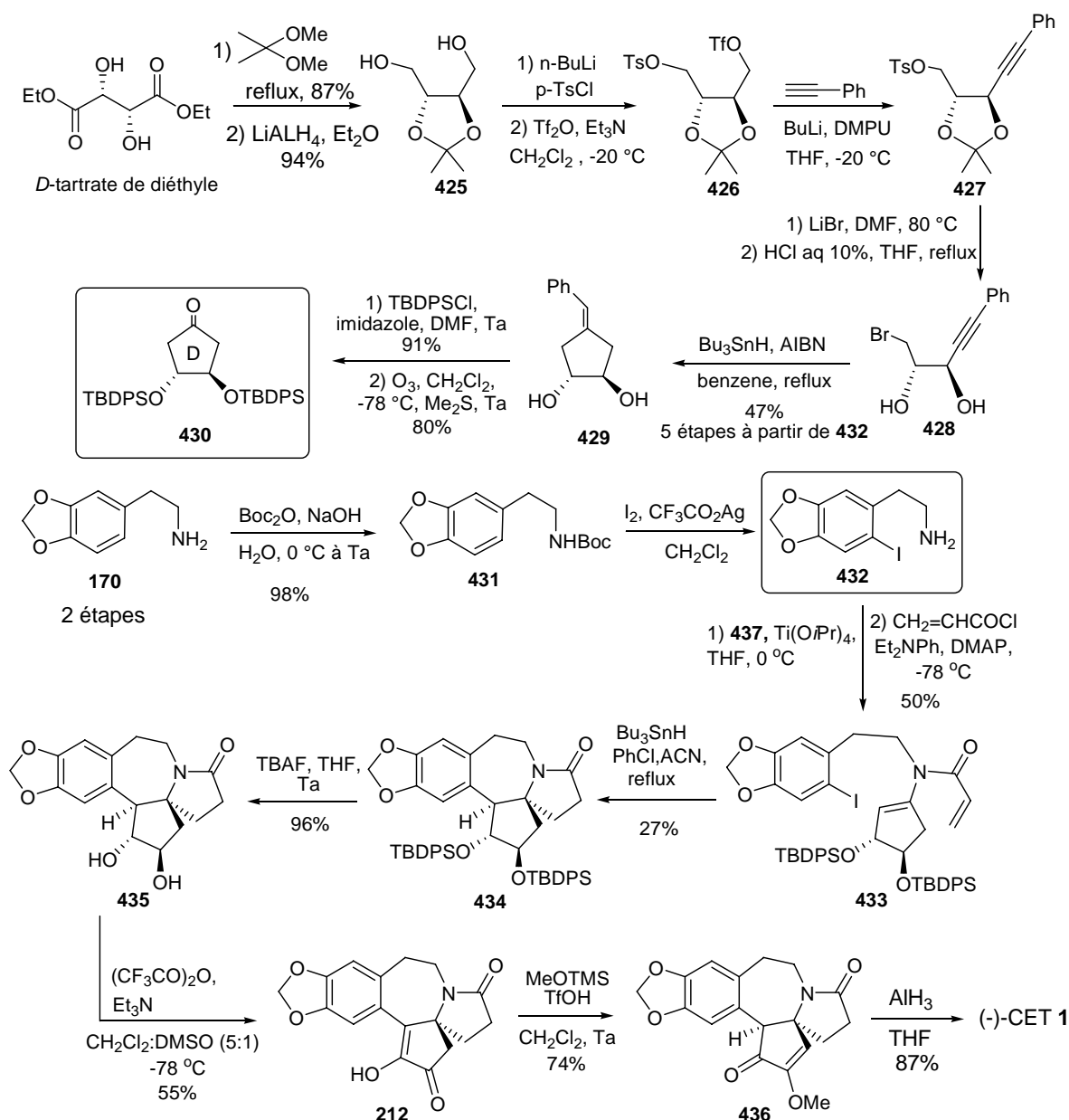


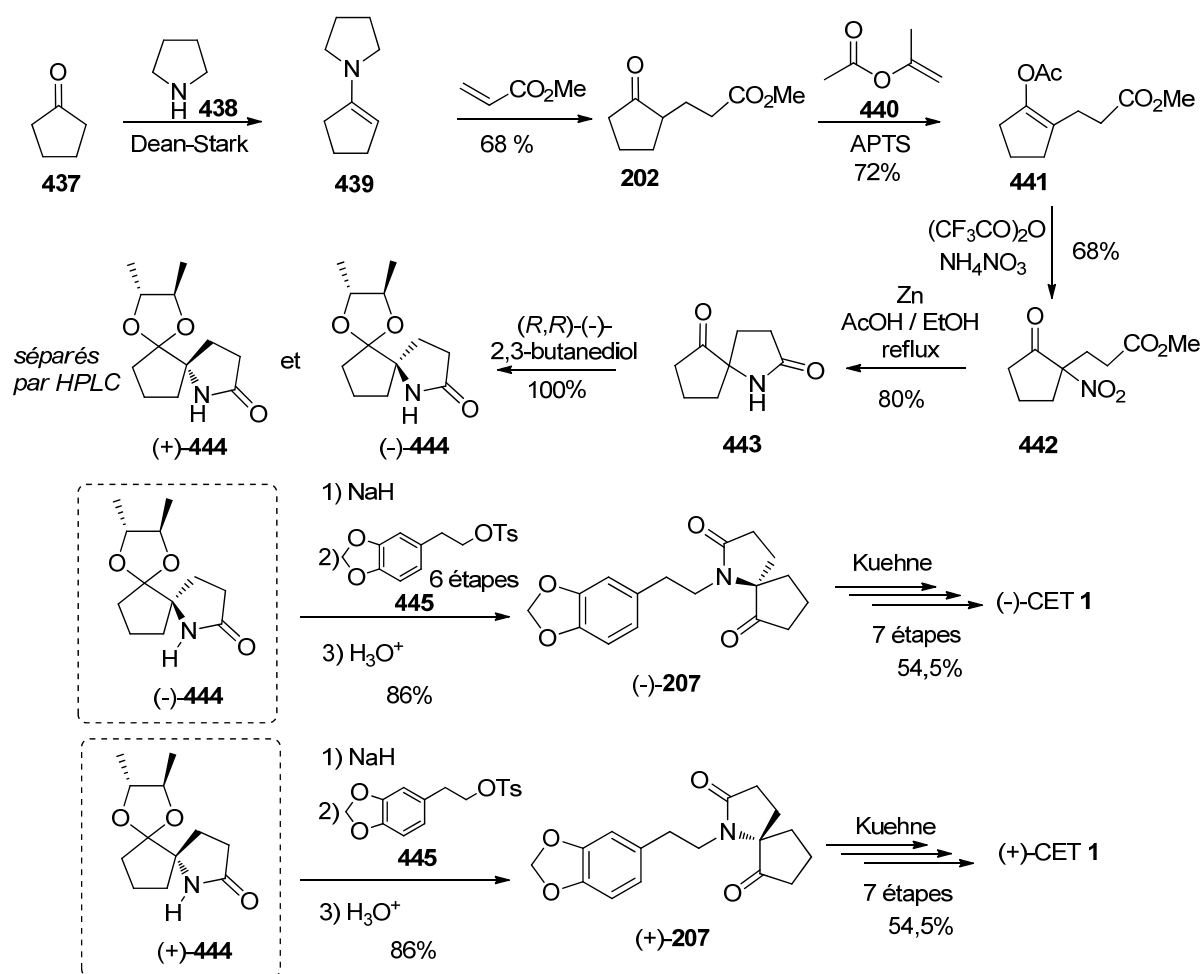
Schéma 49 : Synthèse d'Ishibashi

## II.5.10 Synthèse asymétrique de Nagasaka

En 1997, Nagasaka propose une synthèse asymétrique de la (-)-CET **1** naturelle par résolution, *via* des acétals chiraux, de l'intermédiaire spiranique **443** portant les cycles C et D.<sup>214</sup> Celui-ci est ensuite utilisé pour la préparation du composé **207** qui est un intermédiaire dans la synthèse de la céphalotaxine développée par Kuehne<sup>175</sup> (Schéma 49). L'alkylation de l'énamine de Stork **439** de la cyclopentanone par l'acrylate de méthyle fournit l'adduit **202**. Après formation de l'éther d'énol acétylé **441**, Nagasaka introduit le groupement nitro par réaction avec le nitrate d'ammonium en présence d'anhydride trifluoroacétique pour former

214 T. Nagasaka, H. Sato, S.-I. Saeki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 191-194.

**442.** La réduction du groupement nitro et la lactamisation *in situ* permettent la formation du système spiranique **443**. La réaction d'acétalisation utilisant le (*R,R*)-(-)-2,3-butanediol fournit le couple de diastéréoisomères (-)-**444** et (+)-**444** qui sont ensuite séparés par HPLC. L'alkylation de (-)-**444** et (+)-**444** par le composé **445** fournit respectivement les intermédiaires utilisés par Kuehne<sup>175</sup> (-)-**207** et (+)-**207** avec une haute pureté énantiomérique (supérieure à 99%, déterminée par HPLC chirale). Finalement, en utilisant la séquence mise au point par Kuehne, Nagasaka accède à la (-)-CET **1** naturelle et à son énantiomère synthétique (+)-**1** en 15 étapes et une séparation par HPLC et 6,2% de rendement global.



**Schéma 49 : Synthèse de Nagasaka**

### II.5.11 Synthèse énantiosélective de Royer

En 2002, Royer décrit un accès énantiosélectif à l'unité azaspiranique CD **452** en utilisant la (*S*)-1-naphtyléthylamine **446** comme source d'azote chirale,<sup>215</sup> puis en 2003, il

215 L. Planas, J. Pérard-Viret, J. Royer, M. Selkti, A. Thomas, *Synlett*, **2002**, 10, 1629-1632.



développe une synthèse énantiosélective de la (-)-céphalotaxine **1** à partir de l'unité **452**,<sup>216</sup> en s'inspirant des synthèses de Kuehne<sup>175</sup> et Nagasaka<sup>214</sup> (Schéma 50).

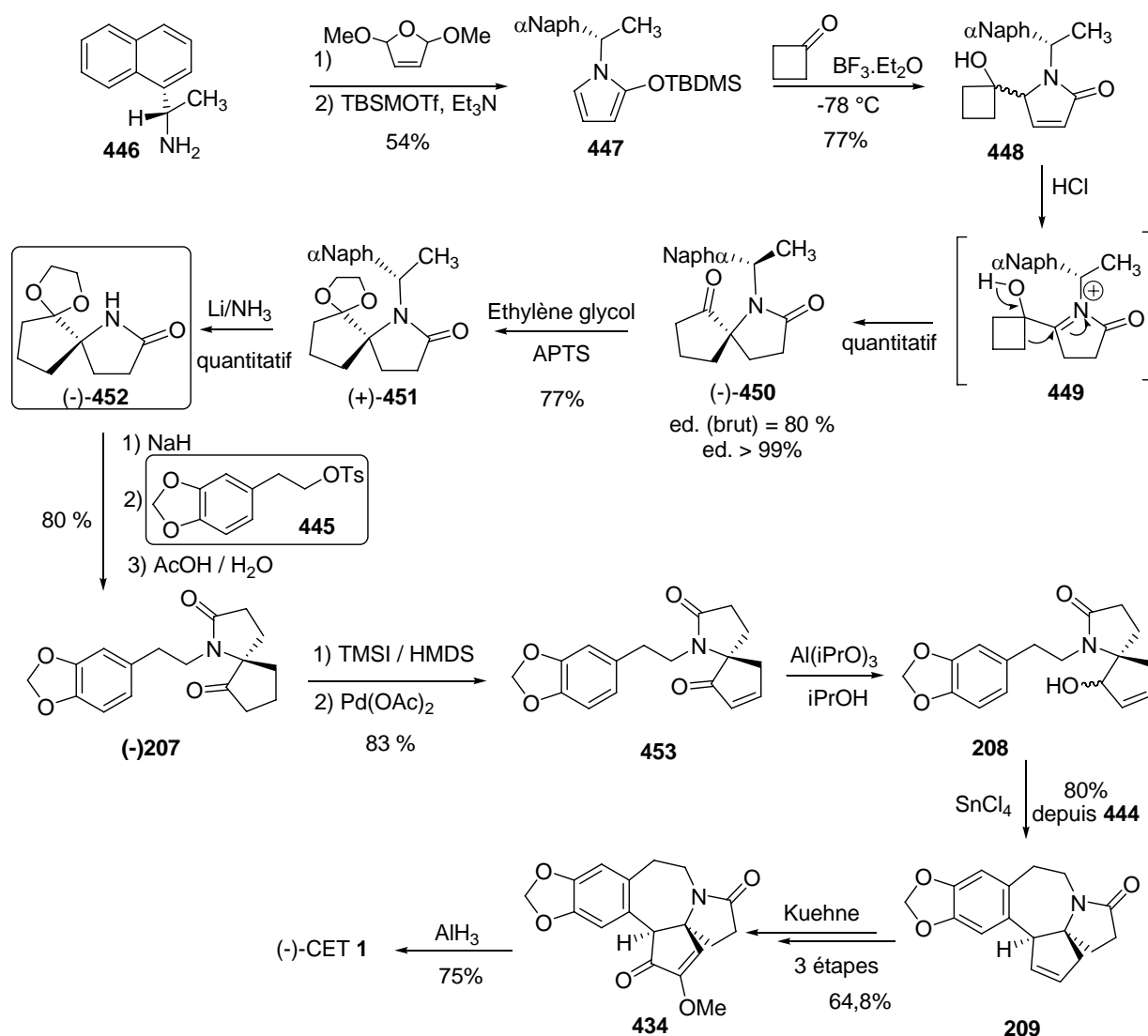


Schéma 50 : Synthèse énantiosélective de Royer

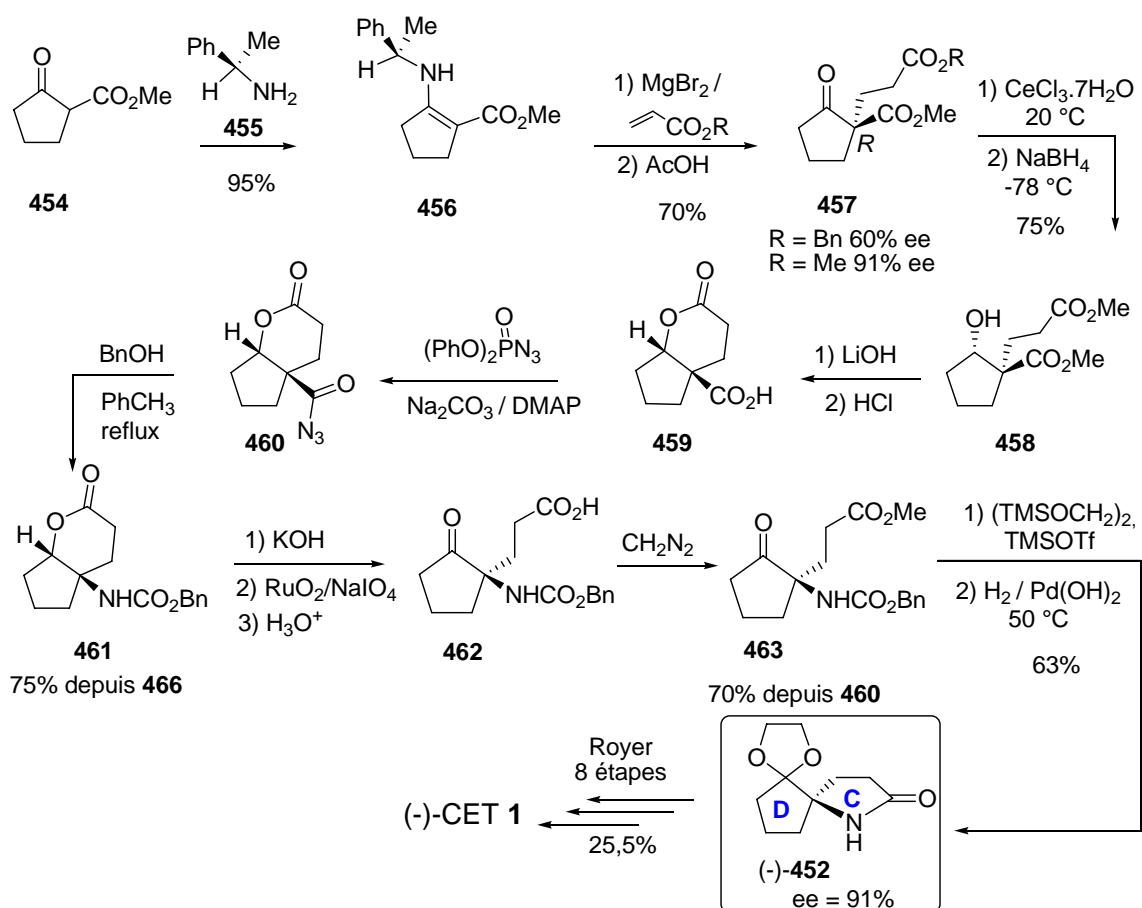
Le silyloxy-pyrrole **447** est préparé à partir de la (*S*)-1-naphtyléthylamine **446** qui est engagée dans une réaction de Mukaiyama vinylogue avec la cyclobutanone. L'adduit **448** ainsi obtenu est engagé dans un réarrangement semi-pinacolique en milieu acide pour donner l'intermédiaire spiranique **450**. Le *N*-acyliminium **449** est attaqué préférentiellement en *anti* du groupement naphtyle et le composé **450** est ainsi obtenu avec un excès diastéréoisomérique (ed) d'environ 80%. Une recrystallisation du diastéréoisomère majoritaire permet de continuer la synthèse avec un composé possédant un ed supérieur à 99%. Après protection du carbonyle puis hydrogénolyse de l'inducteur chiral, la partie

216 L. Planas, J. Pérard-Viret, J. Royer, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3087-3092.

aromatique **445** est couplée pour fournir le composé (-)-**207** énantiomériquement pur. En reprenant les étapes développées par Kuehne, Royer accède rapidement au composé **434** qui est finalement réduit par l'hydruure d'aluminium pour donner la (-)-CET **1** avec un ee supérieur à 98% et un rendement global de 8,3% en 17 étapes.

### II.5.12 Synthèse formelle de Dumas et d'Angelo

La stratégie de synthèse asymétrique de la (-)-CET **1** développée visait à préparer une unité azaspiraniquie CD énantiopure à partir d'un céto-diester de configuration (*R*)-**457**.<sup>217</sup> En effet, le seul contrôle du centre tétrasubstitué C<sub>5</sub> permet celui des deux centres asymétriques C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> de la céphalotaxine.



L'alkylation par la réaction de Michael est effectuée en présence d'un acide de Lewis,  $\text{MgBr}_2$  pour donner le composé **457** après hydrolyse avec l'acide acétique avec un rendement de 70% et 91% ee. La réduction stéréosélective de la fonction cétone est effectuée après complexation par le chlorure de cérium avec du borohydrure de sodium à  $-78^\circ\text{C}$  pour fournir l'hydroxy-diester **458** qui est saponifié par la lithine (Schéma 51). L'acidification du dicarboxylate de lithium forme la lactone **459** avec un rendement de 75% sous forme d'un seul diastéréoisomère. L'acyle azide **460** est obtenu par réaction de la lactone acide **459** avec l'azidure de diphenylphosphonate. La saponification par la potasse suivie d'une oxydation *in situ* par le tétroxyde de ruthénium fournit l'acide **462** qui est ensuite estérifié par le diazométhane pour donner le céto ester **458** avec un rendement global de 70% pour les trois étapes. La cétone est protégée sous forme d'acétal et engagée directement dans la réaction de débénylation a permis d'obtenir le composé cible (-)-**452**. Cette stratégie de synthèse permet un accès énantiosélectif à l'unité spiranique CD (-)-**452** en 10 étapes avec un rendement global de 16% (Schéma 50). L'unité azaspiranique (-)-**452** ayant été transformée par Royer en (-)-céphalotaxine en 10 étapes et 25,5% de rendement, cette synthèse formelle permet d'accéder à la (-)-CET **1** en 20 étapes avec 4,2% de rendement global et 91% ee.

### II.5.13 Synthèses de Mariano

Mariano et collaborateurs ont fourni une contribution significative à la chimie de la céphalotaxine **1** en développant plusieurs approches synthétiques originales.<sup>218</sup> Après un travail portant sur une approche par cyclisation transannulaire hypothétiquement biomimétique (voir Schéma 26, page 82), Mariano a développé une synthèse formelle de (-)-CET **1** basée sur une réaction de photocyclisation du perchlorate de 1,2-cyclopentapyridinium **465** conduisant à l'aziridine **467** (Schéma 52), puis a amélioré cette synthèse asymétrique formelle visant l'intermédiaire de Suga et Yoshida<sup>179</sup> (Schéma 21, p 76).

La synthèse commence par la préparation du perchlorate de cyclopentapyridinium **465**<sup>219</sup> qui est engagé dans la réaction de photocyclisation conduisant à l'aziridine tricyclique **467** dont l'ouverture régiosélective par l'acide acétique et la protection à l'azote par le groupement Boc puis de l'alcool par un acétate et enfin la déprotection de l'atome d'azote au (TFA) conduit à l'intermédiaire spirocyclique achiral **470** obtenu en cinq étapes avec 38% de rendement.

<sup>218</sup> Z. Zhao, P. S. Mariano, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7266-7273.

<sup>219</sup> Z. M. Zhao, E. Duesler, C. H. Wang, H. Guo, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8508-8512.



114

une désoxygénation radicalaire<sup>220</sup> fournissant le composé **474** attendu (10%) accompagné du composé **475** (65%) dont la double liaison a migré en position 1,2.

Le composé **474** est transformé en intermédiaire non cyclisé de Mori **265** par réduction de la fonction amide à l'hydruire de lithium et d'aluminium et déprotection concomitante de l'acétate avec 95% de rendement. L'intermédiaire de Mori **475** est transformé en intermédiaire de Mori **265** en 5 étapes impliquant d'abord la saponification de l'acétate en alcool **476**, l'oxydation de l'alcool en cétone **251**, ce qui permet la migration de la double liaison en position 2,3 par le DBU, puis deux réductions successives de la cétone et de l'amide. Cette synthèse formelle en 21 étapes (séquence linéaire la plus longue à partir de l'intermédiaire majoritaire **475**) permet d'arriver à la (-)-CET **1** avec un rendement de 0,55-0,6% et un excès énantiomérique de 99%.

La deuxième approche développée par Mariano<sup>218</sup> pour la synthèse formelle de la (-)-CET **1** conduit à l'unité ACD **233** qui est un intermédiaire clé dans la synthèse de Suga et Yoshida,<sup>179</sup> comportant un alcène azaspiranique et un iodé aromatique. La synthèse commence par l'alcool azaspiranique N-acétylé **480** préparé comme précédemment<sup>219</sup> par une séquence photocyclization / ouverture d'aziridine/ désymétrisation enzymatique avec 95% ee (1 recristallisation), en 6 étapes et 16,1% de rendement à partir de la pyridine **463** (Schéma 53). La réduction totale de la fonction hydroxyle en C<sub>1</sub> par désoxygénation radicalaire<sup>220</sup> avec l'hydruire de tributyl étain en présence d'AIBN dans le toluène à reflux de l'oxalate mixte correspondant obtenu par acylation avec le chlorure d'oxalate, fournit uniquement l'acétate homoallylique **481** avec 85% de rendement.

L'hydrogénation du composé **481** avec le palladium sur charbon à 10% dans l'éthanol génère l'amine saturé **482** qui réagit avec le 4-nitrobenzènesulfonate d'iodoaryléthyl **232**<sup>179</sup> pour conduire à l'aminoalcool spirocyclique **483** avec 40% de rendement pour les 3 étapes (**481** → **483**). Suite au faible rendement de la réaction de *N*-alkylation de composé **482** et à l'échec de la déshydratation de l'alcool **483** pour fournir l'intermédiaire **233** attendu, l'amidoalcool **484** a été formé par couplage de l'aminoalcool **482** avec le chlorure de l'acide iodoarylacétique **479** avec 80% de rendement en 3 étapes (**481** → **484**).

La formation du tosylate **485** avec le *p*-TsCl suivie d'une élimination à l'aide de DBU permet d'obtenir l'amide insaturé **486** avec 70% de rendement. Enfin, la réduction de l'amide **486** par l'hydruire d'aluminium à basse température donne l'intermédiaire de Yoshida-Tietze **233** avec 60% de rendement, accompagné de 20% de produit réduit dé-iodé.

---

220 D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis*, **1981**, 743-45.



combiné. Après séparation par chromatographie sur silice, ces deux composés sont soumis aux conditions de réaction de Heck modifié pour produire les benzazépines (+)-**496** et (-)-**497** avec 67% et 21% de rendement après chromatographie, respectivement.

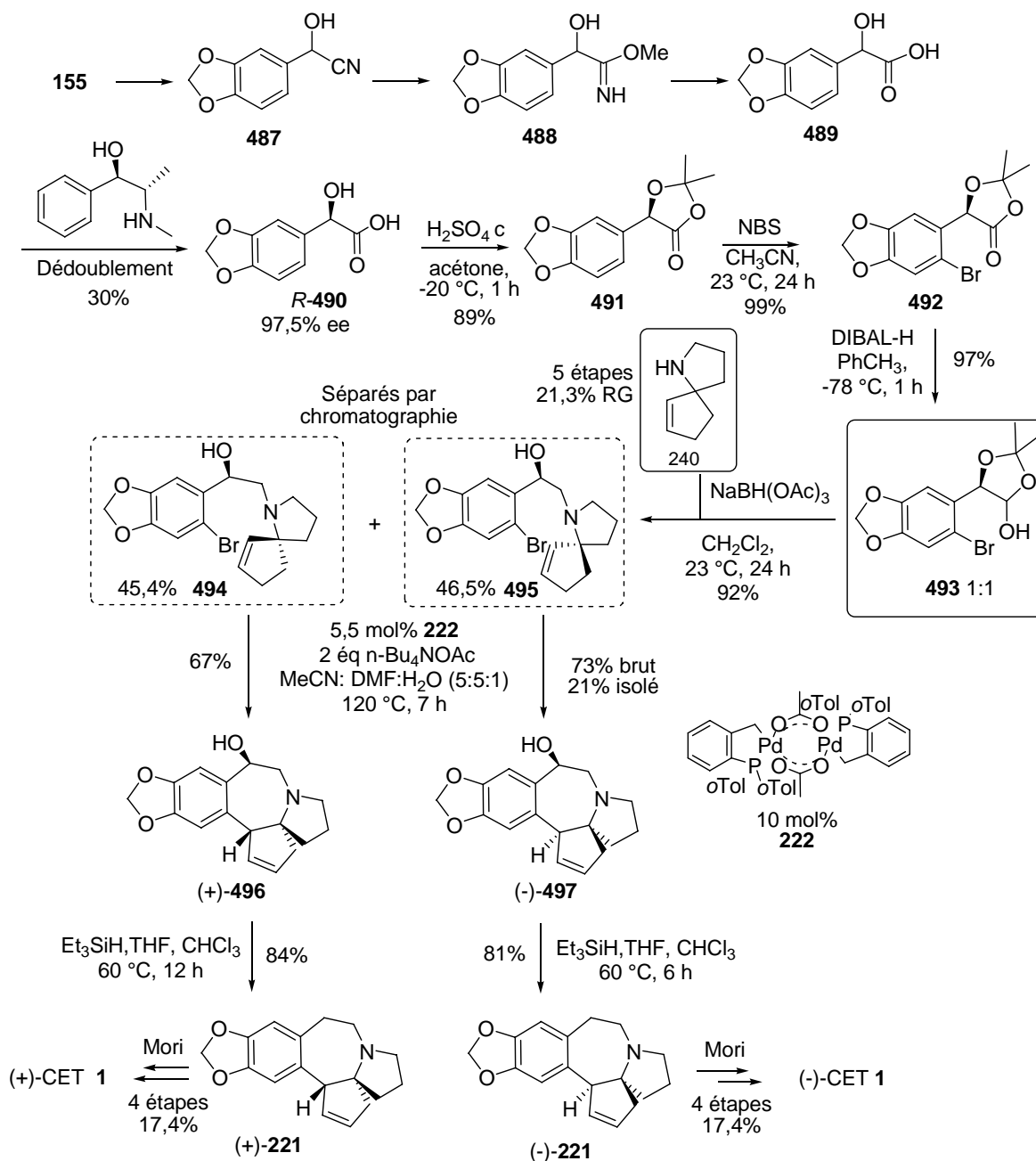


Schéma 54 : Synthèse de Stoltz

Si le composé (-)-**497** est utilisé directement dans l'étape suivante, aucune perte due à sa très faible solubilité n'est observée et le produit de couplage (-)-**497** est obtenu avec un rendement brut de 73%. Le groupe hydroxyle benzylique est supprimé par désoxygénation

ionique ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ )<sup>222</sup> pour donner les intermédiaires pentacycliques (+)-**221** et (-)-**221** qui peuvent être transformés en (-)-CET **1** et son antipode (+)-**1** selon la procédure de Mori en 4 étapes avec 17,4% de rendement, complétant une synthèse formelle de la CET en 12 étapes à partir de la 2-carbométhoxycyclopentanone avec un rendement global de 1% et 0,9%, respectivement (Schéma 54).

#### II.5.15 Deuxième synthèse de Hayes

Cette deuxième synthèse formelle de la (-)-CET **1** (Schéma 55) de Hayes et collaborateurs<sup>223</sup> est basée l'intermédiaire clé **511** dont le stéréocentre quaternaire  $\text{C}_5$  est contrôlé comme précédemment par une réaction d'insertion 1,5-CH de carbène<sup>205</sup> mais dont la construction du squelette se base sur une réaction de Friedel Crafts selon Mori pour fermer le cycle B, en inversant quelques étapes et en modifiant le dérivé chloré vinylique précurseur du carbène qui est substitué par un groupe OTBS qui est bien adapté à l'étape d'insertion de carbène CH et limitant la réaction secondaire de réarrangement en acétylénique (observée lorsque  $\text{R} = \text{H}$ ).<sup>224</sup> Ce précurseur a été préparé à partir de l'aldéhyde **385** dérivés de la N-Boc L-proline<sup>205</sup> qui est transformé en cétone **498** par réaction de Wittig. Le composé chloré **498** possédant un groupe protecteur TBS conduit, après exposition au lithio-triméthylsilyldiazométhane, au composé azaspiranique **500** avec un rendement de 74%.

Après déprotection de l'alcool et oxydation avec le périodine de Dess-Martin, l'aldéhyde **502** est obtenu avec 85-91% de rendement. La décarbonylation avec le catalyseur de Wilkinson conduit à l'amine spirocyclique désirée **503** avec 93% de rendement. A cause de la racémisation aisée du centre quaternaire lors de la déprotection de l'azote en vue du couplage avec une unité aromatique, le composé **503** est époxydé par le diméthylldioxirane (DMDO) conduisant à l'époxyde **504** sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec 48% de rendement.

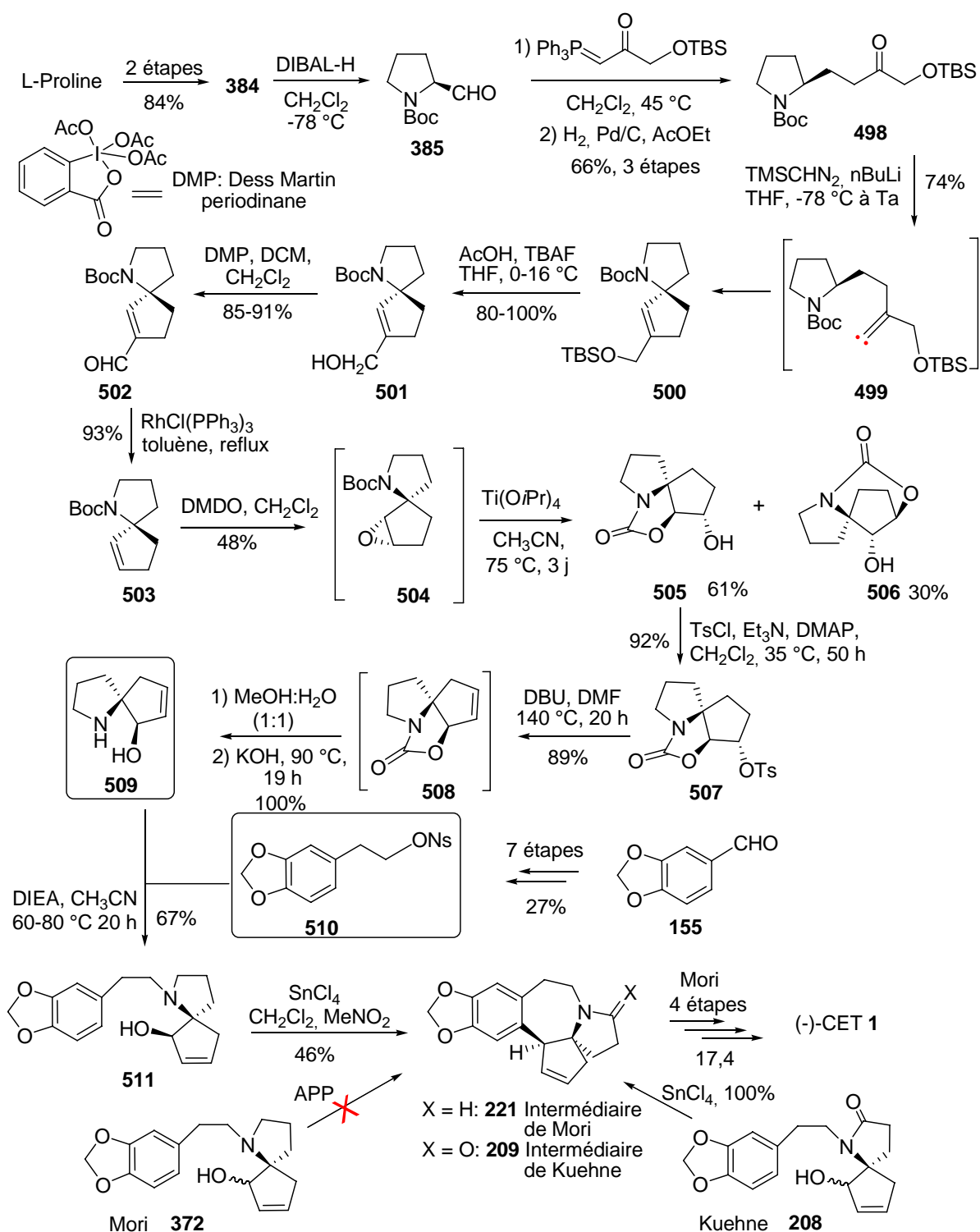
L'époxyde **504** est converti en carbamates **505** et **506** par traitement avec un acide de Lewis ( $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , MeCN) avec un rendement de 30% et 61% respectivement. La transformation du carbamate **505** en tosylate correspondant **507**, qui est traité par le 1,8-diazabicycloundéc-7-ène (DBU) pour fournir le cyclopentène **508** par élimination du tosylate avec 84% de rendement. Finalement, l'hydrolyse du carbamate par la potasse aqueuse conduit à l'aminoalcool insaturé **509** avec un rendement quantitatif.

222 D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis*, **1974**, 633-651.

223 A. Hameed, A. J. Blake, C. J. Haynes, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8045-8048.

224 R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3795-3849.





*Schéma 55 : Deuxième synthèse de Hayes*

L'alkylation de **509** avec le nosylate **510** conduit à l'alcool **511** qui, de façon surprenante est facilement cyclisé en présence de tétrachlorure d'étain en l'intermédiaire de Mori **221**, pouvant conduire à la (-)-CET **1** dans les conditions de Mori<sup>178</sup> en 4 étapes et

17,4% de rendement, terminant une synthèse formelle en 21 étapes et 0,4% de rendement global. Ce résultat contraste avec celui de Mori qui observé qu'une telle cyclisation de Friedel Crafts du composé **372** (APP) ne conduit pas à l'intermédiaire **221** alors que Kuehne décrit la cyclisation d'un alcool-lactame analogue **208** mais sans préciser sa stéréochimie.<sup>175,178</sup>

### II.5.16 Synthèse de Tu

En 2012, Tu cible pour sa synthèse formelle de (-)-CET **1** l'intermédiaire cyclisé de Mori **221** construit à partir d'une unité CD azaspiranique **240** qu'il obtient par une séquence clé d'hydroamination/réarrangement semi-pinacolique asymétrique (Schéma 56).<sup>225</sup>

Le triméthylsilylacétylène **512** est lithié par le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) et l'anion est piégé par la tosylaziridine avant la déprotection du groupe TMS conduisant à la tosylamine homopropargylique **513** en un seul pot avec 63% de rendement. L'acétylénique pivot **514** est formé avec 75% de rendement par l'addition du lithien du composé **513** sur la cyclobutanone. La séquence clé d'hydroamination/réarrangement semi-pinacolique est réalisée en présence du phosphate d'argent (*S*)-**515**<sup>226</sup> pour donner l'azaspirocycle **517** à l'échelle de 2 g avec 99% de rendement et un excès énantiomérique de 80%. Par la suite, ce composé **518** a été transformé en triflate **518** par énolisation avec l'hexaméthylidisilazamidure du lithium (LHMDS) et piégeage avec le *N*-phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide) (PhNTf<sub>2</sub>) qui est ensuite transformé en alcène **239** (intermédiaire de Soltz)<sup>182</sup> par réduction catalytique en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avec l'acide formique comme donneur d'hydrogène avec 94% de rendement pour les deux étapes. Après élimination du groupe tosyle, l'amination réductrice de l'amine libre azaspiranique **240** avec l'aldéhyde bromé **244**, préparé à partir de l'acide homopipéronylique **241** selon Stoltz,<sup>182</sup> par le cyanoborohydrure de sodium conduit à l'intermédiaire de Tietze **220** obtenu avec 63% de rendement. Enfin, l'intermédiaire pentacyclique de Mori **221** a été obtenu par réaction de Heck, dans les conditions de Tietze<sup>208</sup> avec un rendement de 69% et un ee de 80% déterminé par chromatographie liquide à haute performance chirale (HPLC chirale). Tu réalise ainsi une synthèse formelle asymétrique de la (-)-CET **1** en 13 étapes avec un rendement global de 3,3% à partir du triméthylsilylacétylène **512**.

---

225 Q.-W. Zhang, K. Xiang, Y.-Q. Tu, S.-Y. Zhang, X.-M. Zhang, Y.-M. Zhao, T.-C. Zhang, *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 894-898.

226 Q. W. Zhang, C. A. Fan, H. J. Zhang, Y. Q. Tu, Y. M. Zhao, P. Gu, Z. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 8572.

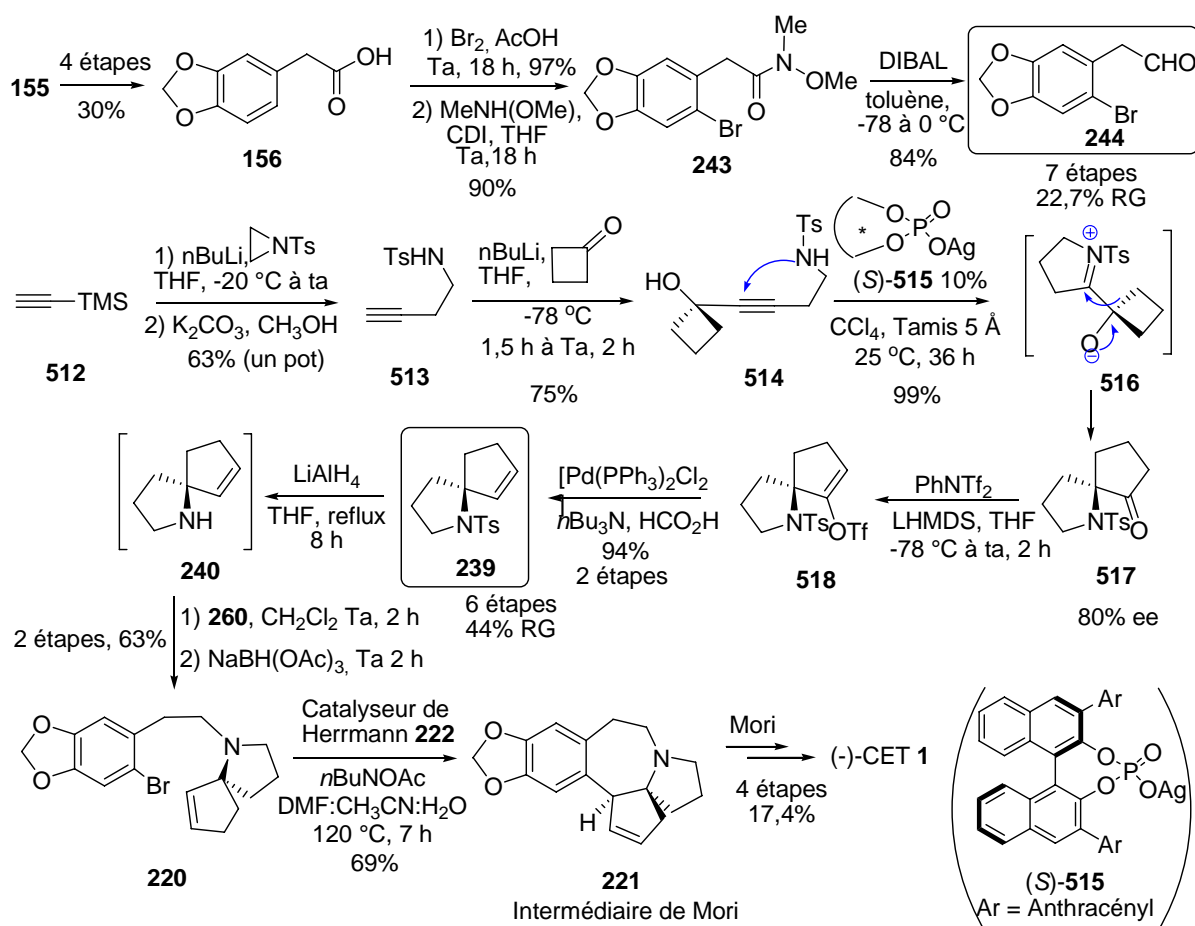


Schéma 56 : Synthèse de Tu

### II.5.17 Synthèse de Renaud

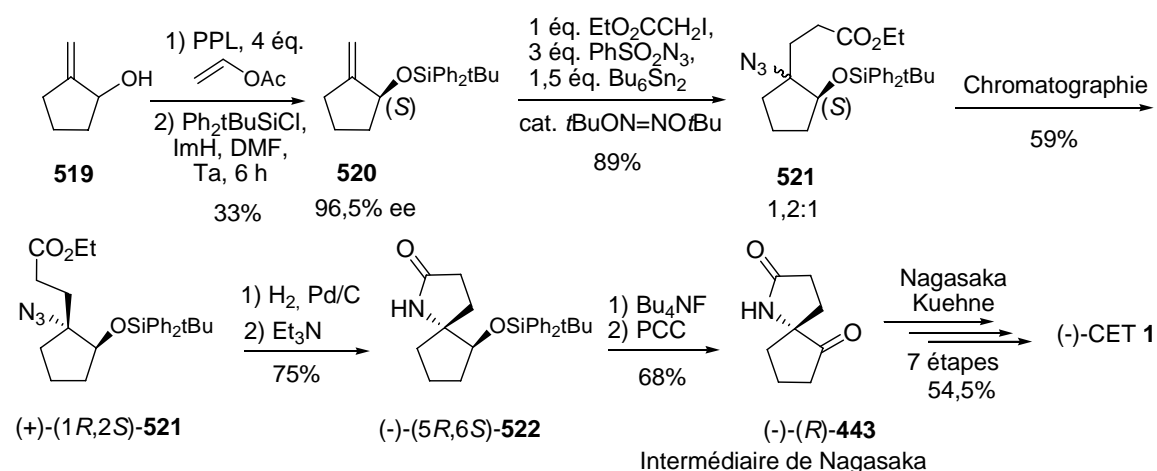
Renaud et collaborateurs ont proposé deux voies de synthèses pour accéder à la (-)-CET 1.<sup>227</sup> La première voie est basée sur l'intermédiaire azaspiranique **443** de Nagasaka<sup>214</sup> (Schéma 49, page 110). Au vu du faible contrôle de chiralité (1,2:1), une autre voie de synthèse basée sur l'intermédiaire de Mori **221** a été développée (Schéma 57).

La première voie commence par l'accès au dérivé méthylèncyclopentanol silylé **520** avec 96,5% d'excès énantiomérique préparé par acétylation énantiosélective du cyclopenténol racémique **519** en présence de lipase pancréatique de porc (PPL) selon Burgess et Jennings puis protection avec 33% de rendement (Schéma 54).<sup>228</sup> La carboazidation de **520** a donné l'azide **521** avec un rendement de 89% sous forme d'un mélange 1,2:1 de diastéréoisomères (1*R*,2*S*): (1*S*,2*S*) séparés par chromatographie, le dérivé (1*R*,2*S*)-**521** désiré étant obtenu avec 59% de rendement. Par réduction catalytique, l'azide **521** conduit au lactame **522** avec un rendement de 75% qui, par désilylation suivie de l'oxydation de la

227 M.G. Gonçalves-Martin, S. Sigmantas, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, 95, 2502-2514.

228 K. Burgess, L. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6129-6139.

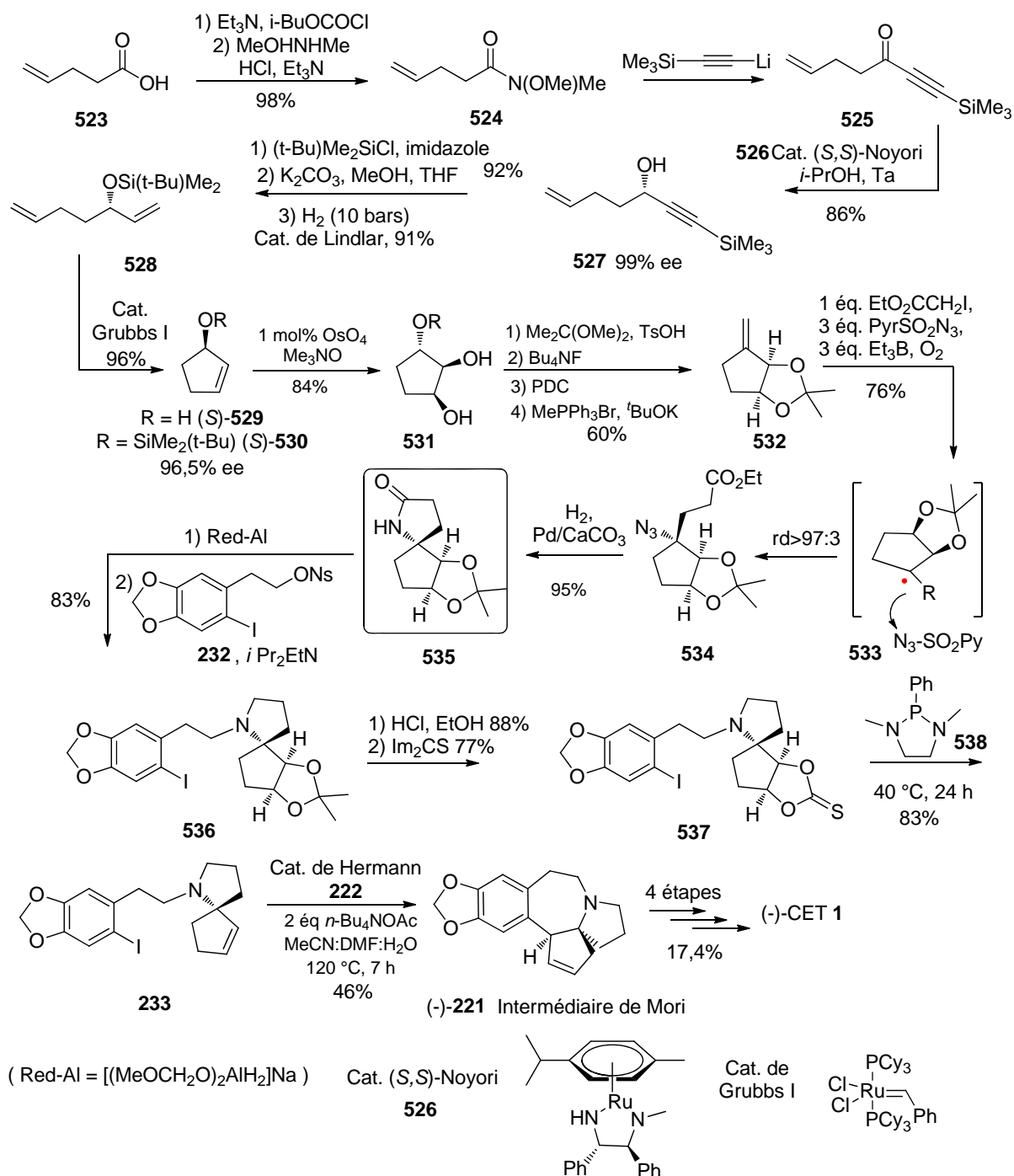
fonction alcool au chlorochromate de pyridinium, a mené à l'intermédiaire de Nagasaka (*R*)-**443** avec un rendement de 68%.



**Schéma 57 : Synthèse formelle de Renaud**

La deuxième voie commence également par un cyclopenténol (*S*)-**529** obtenu avec un ee de 96% et 64,5% de rendement global à partir de l'acide 4-penténoïque **523** par une séquence de 7 étapes dont une hydrogénation de l'ynone **525** selon Noyori avec le catalyseur au ruthénium (*S,S*)-**526** et une métathèse cyclisante d'un heptadiène 1,6 **528** avec 10% de catalyseur au ruthénium de Grubbs I (Schéma 58).<sup>229</sup> La dihydroxylation stéréosélective du (*S*)-cyclopent-2-énol silylé **530** par le tétraoxyde d'osmium fournit le diol **531** avec 84% de rendement. Après protection du diol sous forme d'acétonide et déprotection de la fonction alcool puis son oxydation en cétone, la méthylation par réaction de Wittig fournit l'alcène **532** avec un rendement de 60%. La carboazidation de l'alcène **532** en présence de triéthylborane et d'air (sans dérivé de l'étain) conduit à l'azidoester **534** avec 76% de rendement et un excès diastéréoisomérique >94% résultant du piégeage du radical intermédiaire **533** par l'azoture de 3-sulfonylpyridinium en *anti* du groupe acétonide.

229 (a) M. G. Gonçalves-Martin, S. Sigmantas, P. Renaud, *Helv. Chem. Acta*, **2012**, 95, 2502-2514. (b) M. G. Gonçalves-Martin, A. Saxer, P. Renaud, *Synlett*, **2009**, 2801-2.



**Schéma 58: Synthèse formelle de Renaud**

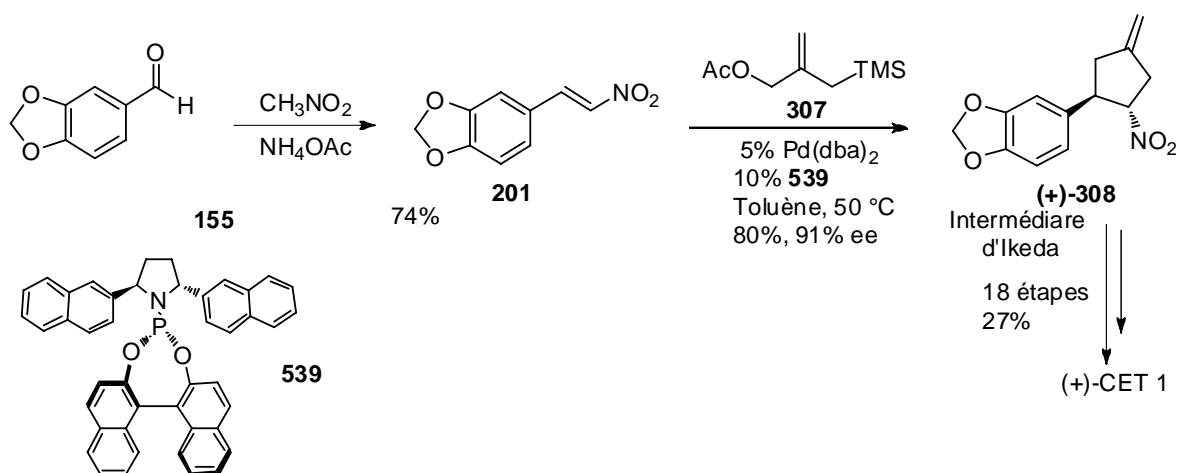
La réduction de la fonction azide de **534** par hydrogénation catalytique conduit directement au spirolactame **535** obtenu avec 95% de rendement. Cette séquence de 7 étapes pour former l'unité CD azaspiranique optiquement active **535** à partir de l'alcool allylique silylé (S)-**530** est efficace (35% de rendement global) et hautement stéréosélective. La conversion du spirolactame **535** en (-)-CET **1** nécessite le couplage avec le nosylate iodé **232** (83%) et la conversion de l'acétonide en alcène qui est réalisée par déprotection en milieu

acide suivie d'une thiocarbonylation par le thiocarbonyle-diimidazole conduisant au thionocarbonate cyclique **537**, converti ensuite avec 80% de rendement par le réactif de Corey-Hopkins **538**<sup>230</sup> en intermédiaire azaspiroalcène-iodé aromatique **233** précédemment obtenu par Zhao et Mariano<sup>218</sup> (Schéma 53, p 116) et Suga et Yoshida<sup>179</sup> (sous forme racémique) (Schéma 21, p 76). Aucune racémisation n'est observée lors de cette séquence. Après réaction de Heck intramoléculaire selon Tietze et Schirock,<sup>208</sup> l'intermédiaire de Mori (-)-**221** est obtenu avec 46% de rendement, permettant d'accéder à la (-)-CET **1** avec 0,9% de rendement en 25 étapes à partir de l'acide 4-penténoïque **523**.

### II.5.18 Synthèse formelle de Trost

En utilisant un ligand phosphoramidite chiral **539**, Trost a réalisé en 2012 la cycloaddition [3+2] énantiosélective entre le nitrostyrène **201** et le triméthylène-méthane (TMM) **307** fournissant le cyclopentène (+)-**308**, l'intermédiaire d'Ikeda précurseur de la (+)-CET **1** avec 80% de rendement et un ee de 91% déterminé par HPLC chirale (Schéma 59).

159c



S

schéma 59 : Synthèse formelle de Trost

Trost réalise ainsi une synthèse formelle asymétrique de la (+)-CET **1** en 20 étapes avec un rendement global de 15,98% à partir du pipéronal **155**.

230 E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1979.

## II.6 Conclusion

L'étude des nombreuses synthèses de la céphalotaxine publiées à ce jour permet de dresser un certain nombre de conclusions quant aux points-clé de sa structure et à la façon dont les chimistes ont surmonté les problèmes posés par sa synthèse.

La formation du cycle B reste souvent un point crucial dans la construction du squelette de la céphalotaxine. La déconnexion C<sub>4</sub>-C<sub>13</sub> demeure de loin la plus employée (30 synthèses sur 41). Les réactions de cyclisation utilisées pour sa formation (substitutions électrophiles aromatiques, couplage organométalliques...) se font généralement avec de bons rendements, mais semblent sensibles aux intermédiaires de cyclisation et à la richesse électronique du noyau aromatique (*cf.* synthèse de Mori). Cette déconnexion est également extrêmement intéressante d'un point de vue stéréochimique puisque les réactions de cyclisation construisant la liaison C<sub>4</sub>-C<sub>13</sub> fournissent en général la bonne configuration relative pour les atomes C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>, évitant des séparations difficiles. Les autres déconnexions ne donnent pas toujours de si bons résultats, ainsi Fuchs qui utilise la déconnexion N<sub>9</sub>-C<sub>5</sub> pour former le cycle B est obligé de séparer les intermédiaires **276a** et **276b** par HPLC car la réaction de Diels-Alder intramoléculaire n'est pas totalement stéréosélective (*cf.* Schéma 26, p 82).

La formation du système spirannique CD est également un point essentiel dans ces synthèses, en effet, le contrôle du centre C<sub>5</sub> en début de synthèse simplifie considérablement les stratégies stéréocontrôlées et permet une approche énantiosélective de la céphalotaxine par une synthèse asymétrique du système CD. Le contrôle successif du centre C<sub>5</sub> sur le centre C<sub>4</sub> puis du centre C<sub>4</sub> sur le centre C<sub>3</sub> facilitent ainsi l'obtention de céphalotaxine optiquement active. Cependant, les conditions opératoires utilisées après la synthèse du système spirannique doivent être choisies avec soin à cause du risque de racémisation de la céphalotaxine et de certains intermédiaires synthétiques par rupture de la liaison N<sub>9</sub>-C<sub>5</sub> (*cf.* Mori, p 99).

Enfin, d'un point de vue industriel, le groupe Merck a repris la synthèse de Weinreb en série racémique en améliorant le rendement (11,7% en supprimant certaines étapes de purification). La céphalotaxine optiquement active, dans sa configuration naturelle, peut être obtenue par dédoublement de la céphalotaxine racémique par l'acide tartrique. L'homoharringtonine de haute pureté utilisée pour les essais cliniques est obtenue par extraction (lots NCI) et par hémisynthèse (ssHHT) à partir de la céphalotaxine naturelle et purification par HPLC pour éliminer les impuretés et diastéréoisomères minoritaires.

## B DESCRIPTION DES TRAVAUX

### I. Introduction

#### I.1 Objectifs

L'homoharringtonine est une option de traitement notamment pour les leucémies résistantes à l'Imatinib (Glivec®) mais sa production en vue de son utilisation thérapeutique pose le problème de son extraction, de sa purification très complexe et de l'homogénéité des lots thérapeutiques. Pour y pallier, un grand pas en avant a été effectué par l'équipe de Robin qui a préparé et produit une HHT semi-synthétique de haute pureté. Une autre avancée consisterait en la production d'une HHT totalement synthétique, ce qui nécessite de développer une synthèse efficace de la céphalotaxine (CET) de haute pureté énantiomérique. Après une première vague de travaux synthétiques visant la CET, les travaux récemment publiés dans ce domaine montrent que cet objectif est toujours d'actualité, notamment pour la recherche de nouveaux analogues. Poursuivant les travaux du laboratoire visant la synthèse de la céphalotaxine **1**<sup>231</sup> et de ses esters actifs,<sup>232</sup> l'objectif de ce projet vise à développer une synthèse concise de céphalotaxine **1** à via des unités pyrrolobenzazépine **541** obtenu rapidement à partir du safrole **540**, un composé naturel abondant extrait de *Sassafras* ce qui constituerait un accès rapide à ces alcaloïdes (Schéma 60).

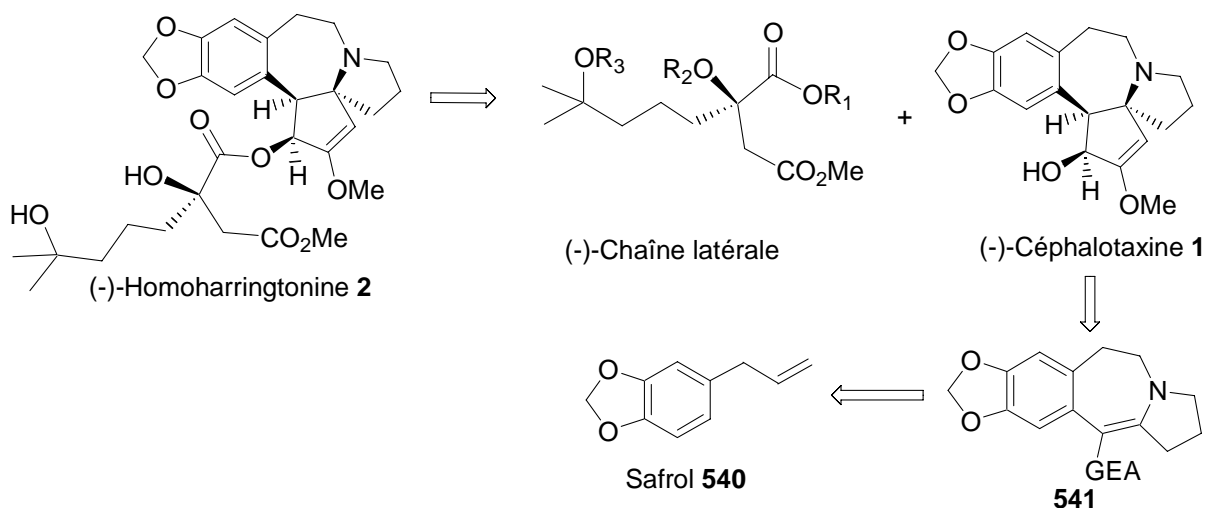


Schéma 60

231 (a) E. R. de Oliveira, F. Dumas, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3723-3726. (b) M. Pizzonero, L. Keller, F. Dumas, M. Ourevitch, G. Morgant, A. Spasojevic-de Bire, G. Bogdanovic, N. E. Ghermani, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4336-4350. (c) référence 211.

232 (a) L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1911-1913. (b) F. Dumas, J.-P. Robin, L. Keller, P. Bataille, J. d'Angelo; PCT FR01/04233, WO 2002055470 (Oncopharm SA-CNRS), 31/12/2001. (c) L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2488-2497.



## I.2 Résultats acquis: synthèse du motif pyrrolobenzazépine

Des travaux antérieurs du laboratoire par le Dr M Pizzonero ont abouti à une synthèse formelle asymétrique de la céphalotaxine <sup>217</sup> via le spirolactame **452**. Cependant, bien qu'efficace en termes d'induction asymétrique (91% ee), cette synthèse est assez longue (20 étapes) (schéma 50, page 112). Une autre approche de synthèse de la céphalotaxine **1** travaillée au laboratoire s'appuie sur une déconnexion originale pour la formation du cycle B entre les carbones 4 et 5, selon une stratégie de type A → AC → ABC → ABCD (Schéma 61).<sup>231a,b</sup> La synthèse du tétracycle **544** s'effectue en 8 étapes et 18,5% de rendement global à partir du safrol **540** dont la chaîne allyle apporte les futurs C<sub>10</sub> et C<sub>11</sub> de la céphalotaxine. La réaction de cyclisation anionique originale du monothioimide **542** formant le cycle B de la CET est très efficace. L'obtention du tétracycle **544** est donc aisée. Ces études ont permis une synthèse originale d'intermédiaires clés tétracycliques **543** et **544** préfigurant le système ABC de la CET **1** obtenus respectivement en 7 et 8 étapes à partir du safrol **540**. Parallèlement, une synthèse rapide du tétracycle **546** portant une fonction ester de méthyle a été développée mais avec un plus faible rendement. Elle implique la solvolysé de la fonction nitrile de **542** en ester de méthyle **545**.

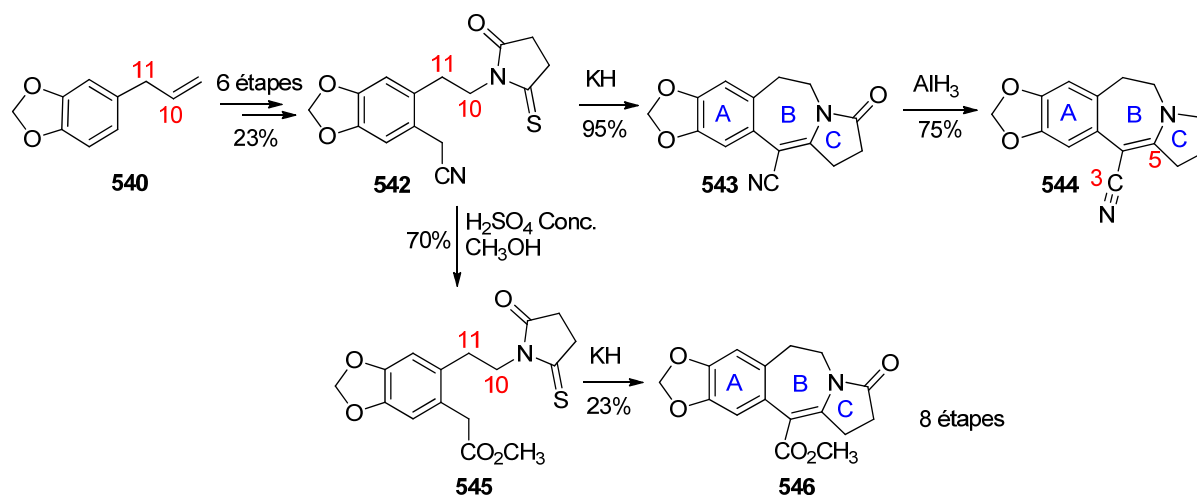


Schéma 61

Cependant aucune des unités tétracycliques **543** ou **544** n'ont pu être transformée en vue de la formation du cycle D de la CET **1**.<sup>231</sup> En particulier, l'addition nucléophile de réactifs apportant les atomes de carbone C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> sur la fonction nitrile ou en C<sub>5</sub> sont inopérantes. En

effet, bien que des études préliminaires par DFT aient validé cette stratégie,<sup>233</sup> les charges partielles sur ces atomes C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> du tétracycle **544** ont été déterminées expérimentalement par diffraction des RX haute résolution comme étant quasi nulles (+0,01 et +0,07 respectivement),<sup>232b</sup> ce qui explique posteriori les échecs rencontrés (Figure 37). D'autre part, la réactivité du tétracycle ester **546** n'a pas été explorée compte tenu de la faible efficacité de sa formation (8 étapes, 3,7% RG).

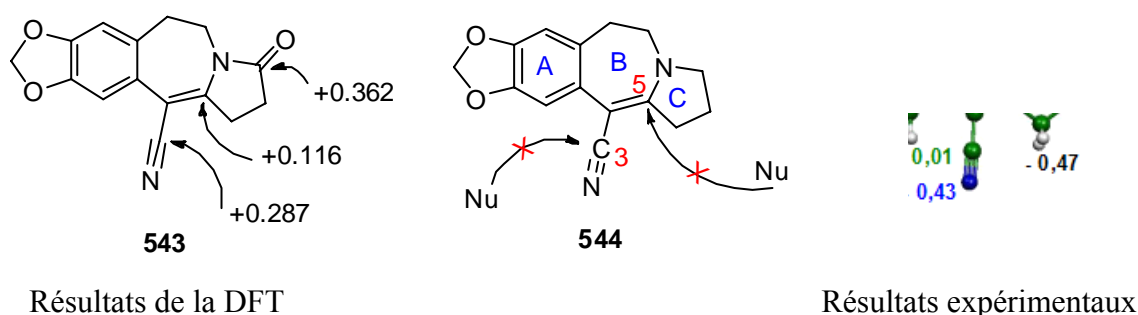
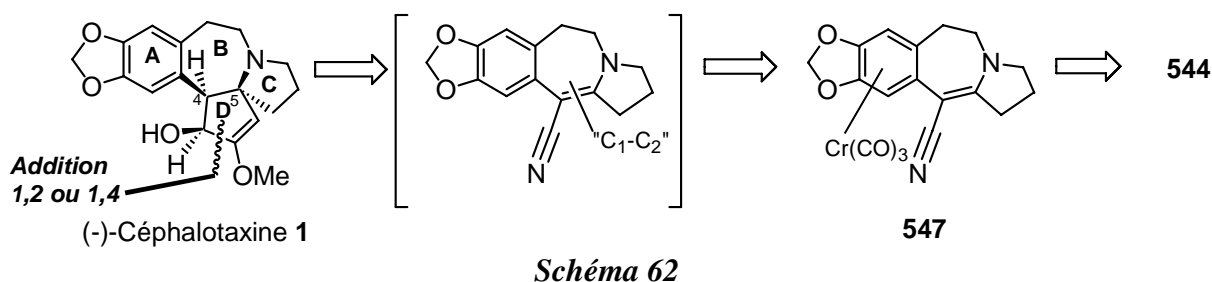


Figure 37

### I.3 Stratégie de synthèse

Faisant suite à ces résultats expérimentaux, deux stratégies sont alors envisagées pour tenter de valoriser ces synthons tétracycliques. La première stratégie vise à tenter de palier le faible rendement de cyclisation de l'ester de méthyle ce qui nécessitera de développer la réaction de cyclisation pour pouvoir exploiter l'unité ABC ester de méthyle **546** pour l'introduction des deux carbones manquants. La deuxième stratégie consiste à activer le tétracycle **544** par formation d'un complexe arène-chrome tricarbonyle pour perturber sa distribution électronique et rendre la molécule plus susceptible aux additions nucléophiles pour l'introduction des atomes de carbone C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> manquants.



<sup>233</sup> C. Giessner-Pretre, CNRS, LCT, UMR CNRS Université Pierre et MarieCurie

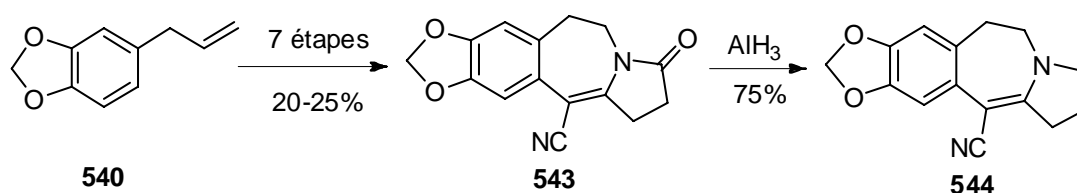
Dans ce travail nous avons donc cherché à obtenir le composé **547** souhaité pour évaluer cette stratégie de synthèse (Schéma 62), pour en étudier la réactivité et nous avons cherché à améliorer les conditions de cyclisation aboutissant aux unités tétracycliques, plus particulièrement en vue d'améliorer la cyclisation de dérivé ester de méthyle **546** qui pourrait alors constituer un intermédiaire de synthèse efficace de la céphalotaxine.

## **II. Chapitre 1: Activation de l'unité ABC de type pyrrolobenzazépine**

## II.1 Les travaux antérieurs développés dans le laboratoire

### II.1.1 Tentative d'addition nucléophile sur l'unité énamidonitrile **543**

La synthèse de l'intermédiaire clé **543** a été mise au point dans notre laboratoire par le Dr E. R. de Oliveira au cours de ses travaux de thèse<sup>231</sup> et la dernière étape de la réduction a été effectuée par le Dr M. Pizzonero pour donner l'énaminonitrile **544**. Celle-ci s'effectue en huit étapes à partir du safrole **540** avec un rendement global de 18,5% (schéma 63).



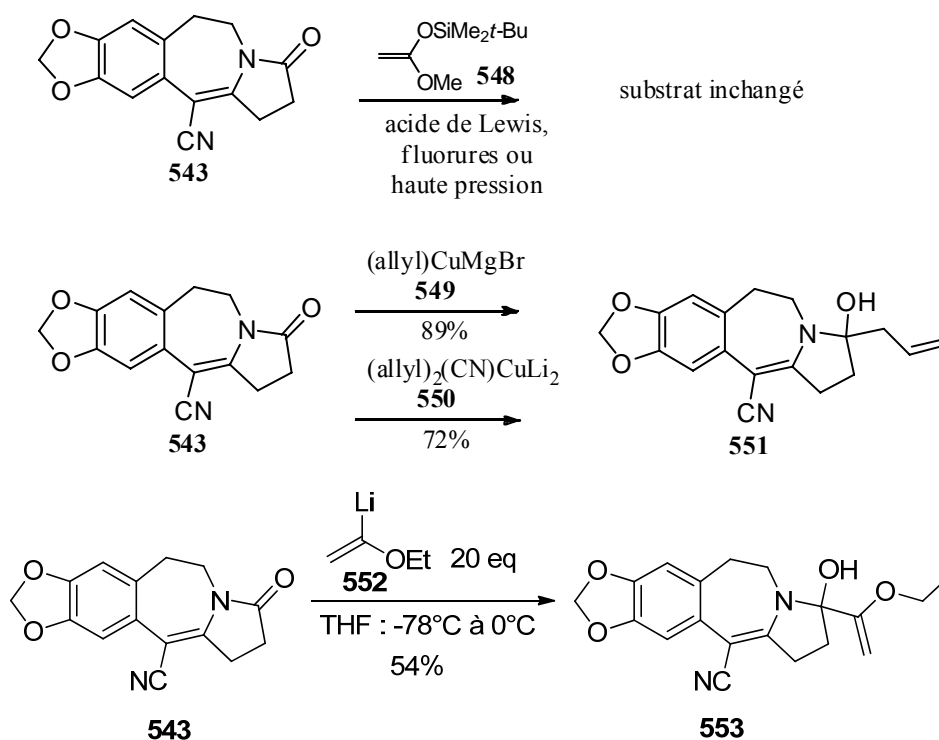
*Schéma 63*

Les études visant à introduire un fragment acétate sur l'unité tétracyclique énamidonitrile **543** ont été réalisées par le Dr L. Keller au cours de sa thèse, et poursuivies par le Dr M. Pizzonero. Les résultats obtenus sont résumés dans le paragraphe suivant.

Quatre types de nucléophiles ont été utilisés pour effectuer l'addition sur le système énamidonitrile de **543**. Les acétals de cétène silylés **548** permettent l'introduction directe d'une chaîne acétate selon une réaction de type Mukaiyama. Les différents essais d'addition conduits dans des conditions classiques<sup>234</sup> n'ont conduit qu'à la récupération du substrat de départ inchangé (schéma 64). Les organocuprates, précurseurs potentiels du groupement acétate sont connus pour être des réactifs de choix pour les additions «1,4» sur des systèmes carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>235</sup> Cependant, dans ce cas, les dérivés allylcupromagnésiens **549** ou allylcuprolithiés **550** ont conduit au composé **551** résultant de l'addition de la chaîne allyle sur la fonction lactame de l'énaminonitrile **543** (schéma 64). La réaction de l'éthoxyvinylolithium **552** sur l'énaminonitrile **543** à -78 °C a conduit également à l'addition sur la fonction lactame et a fourni l'alcool **553**. L'allyltriméthylsilane susceptible d'apporter une chaîne allyle selon la réaction de Sakurai a fourni un mélange complexe des produits ainsi que le produit de départ.

234 Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 163-164.

235 (a) Lipshutz, B. H. in “*Organometallics in Synthesis*”, J. M. Schlosser, Ed.; John Wiley & Sons: New York, USA, **1994** (b) Posner, G. H. *Org. Reaction* **1972**, *19*, pp 1-115 (c) Lipshutz, B. H. in “*Organometallics in Synthesis*”, J. M. Schlosser, Ed.; John Wiley & Sons: New York, USA, **1994**, pp 283-382.



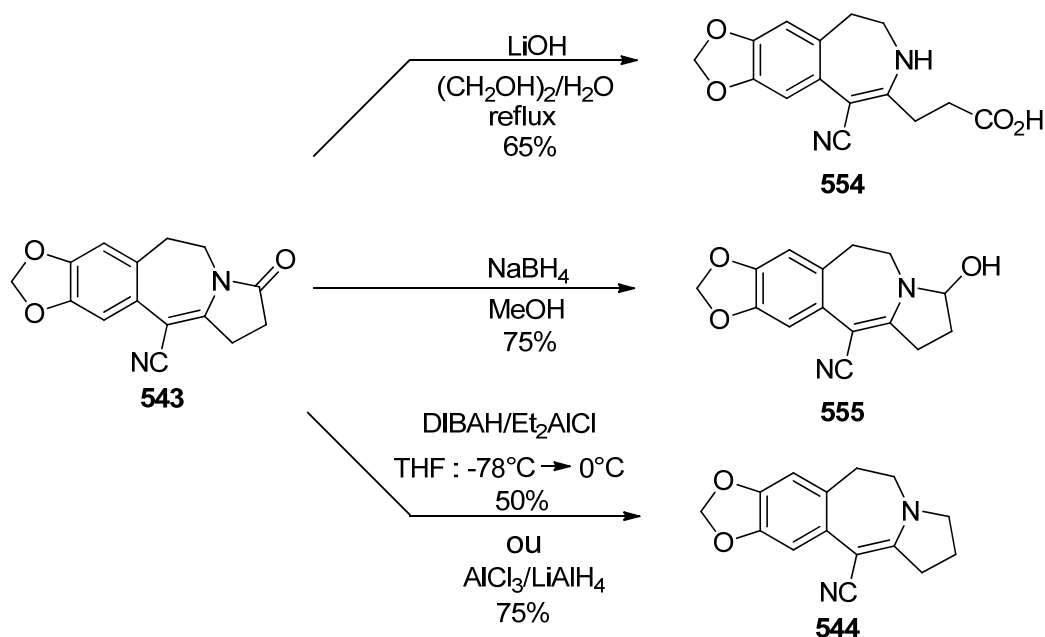
**Schéma 64**

Les problèmes rencontrés par les Dr L. Keller et M. Pizzonero pour mener des additions nucléophiles sur le système énamidonitrile du tétracycle **543** ont conduit à envisager de modifier son électrophilie, notamment par des tentatives de saponification ou de réduction de la fonction nitrile.

## II.1.2 Réduction, saponification et tentative de fonctionnalisation de l'énamidonitrile **543**

La majorité des tentatives de réduction, saponification ou fonctionnalisation menées ont conduit soit à la récupération du produit de départ soit à l'obtention de mélanges complexes. Cependant, certaines réactions ont permis d'isoler les composés **554**, **555** et **544** (schéma 65). La saponification de la fonction lactame effectuée en présence d'un excès de lithine au reflux de l'éthylène glycol a fourni le composé **554** avec un rendement de 65%,. La réduction par le de borohydrure de sodium, a donné une réduction partielle de la fonction lactame et fourni la carbinolamine **555** avec un rendement de 75%. Deux réactifs ont permis de réduire complètement la fonction lactame pour fournir l'amine tertiaire. Le premier est le DIBAH en présence de chlorure de diéthylaluminium a fourni l'aminonitrile avec un

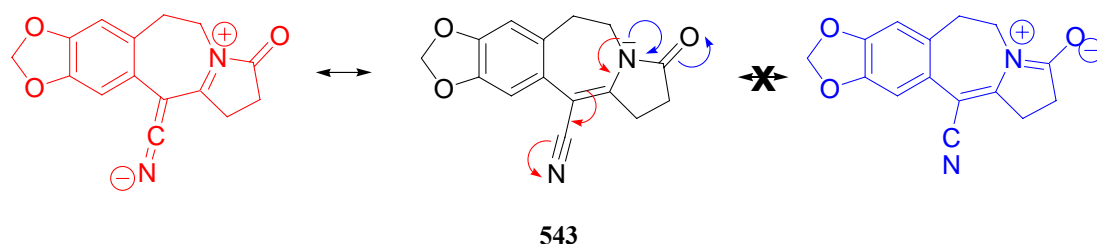
rendement de 50%. Le deuxième est  $\text{AlH}_3$  préparé in situ par réaction de  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{LiAlH}_4$ , l'énaminonitrile **544** est alors obtenu avec un rendement de 75%.



Ces résultats sont à rapprocher de ceux observés lors de l'addition d'organocuprates sur la liaison  $\text{C}=\text{O}$  de l'énamidonitrile **543** à savoir que le groupement carbonyle du cycle C est la fonction la plus électrophile de ce composé. Dans le cas présent, la fonction lactame est saponifiée ou réduite préférentiellement à la fonction nitrile qui semble totalement inerte vis-à-vis de tout nucléophile.

Le spectre IR du composé **543** a donné une première explication cette réactivité surprenante : la bande d'absorption IR de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  est à  $1743\text{ cm}^{-1}$ , ce qui est plus proche de la fréquence d'absorption de la méthylcyclopentanone ( $1734\text{ cm}^{-1}$ ) que de celle d'un lactame à cinq chaînons (ex, méthylpyrrolidone :  $1660\text{ cm}^{-1}$ ). Ceci démontre que, dans l'énamidonitrile **543**, le doublet non liant de l'azote ne se délocalise quasiment pas dans la fonction carbonyle du cycle C mais préférentiellement dans le système éne-nitrile (schéma 66). Ceci a pour conséquence une exaltation de l'électrophilie de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  qui se comporte donc comme une cétone vis-à-vis des nucléophiles tandis que le nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé voit son électrophilie considérablement diminuée (Schéma 66).<sup>236</sup>

236 M. Pizzonero, L. Keller, F. Dumas, M. Ourevitch, G. Morgant, A. Spasojević-de Biré, G. Bogdanović, N. E. Ghermani, J. d'Angelo *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4336-4350.



**Schéma 66**

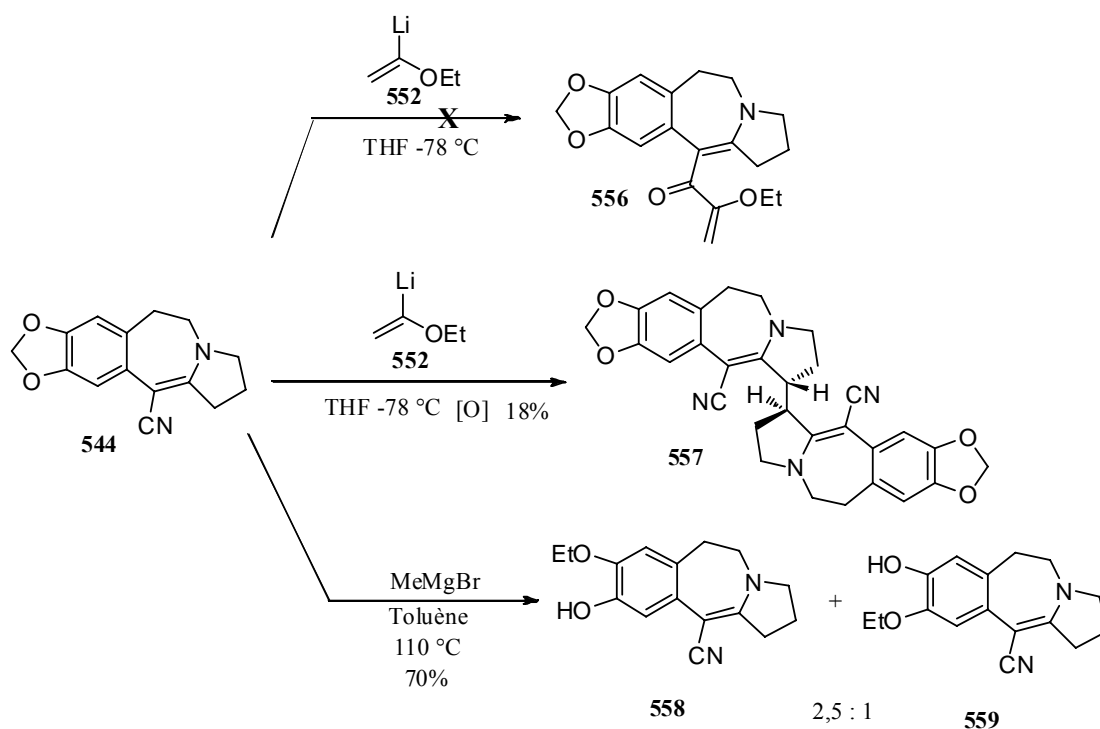
Ce résultat démontre que les additions « 1,2 » d'organolithiens sur le nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé du composé **543** ne sont pas plus favorisées que les additions conjuguées précédemment envisagées, le site de réaction privilégié de l'énaminonitrile **543** vis-à-vis des nucléophiles étant la double liaison C=O cela avait été établi par le Dr. L. Keller. Pour pallier cette réactivité non désirée et pouvoir mener des additions nucléophiles sur le nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé, la protection ou la réduction complète de la fonction lactame de l'énaminonitrile **543** a été envisagée.

La protection de la double liaison C=O a été envisagée sous forme d'éther d'énol silylé mais n'a jamais été possible quelques soient les conditions utilisées. C'est donc la réactivité de l'énaminonitrile **544** qui a ensuite été étudiée.

### II.1.3 Tentatives de fonctionnalisation de l'unité de type énaminonitrile

Débarrassés de la fonctionnalité énamidonitrile gênante du composé **543**, le Dr M. Pizzonero a pu envisager à nouveau la formation du cycle D de la céphalotaxine *via* l'addition nucléophile des deux atomes de carbone manquant à partir du composé **544**. Cependant les tentatives de l'addition nucléophile n'ont pas abouti. Ainsi, l'addition de l'éthoxyvinylolithium **552** (formé *in situ* par réaction du *tert*-butyllithium avec l'éther de vinyle et d'éthyle) sur l'énaminonitrile **544** à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ne conduit pas à l'adduit attendu **556** mais à un mélange complexe duquel a pu être isolé un composé majoritaire qui s'est révélé être le dimère **557**. L'énaminonitrile **544** a été mis en présence d'un très large excès de bromure de méthylmagnésium à  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pendant plusieurs dizaines d'heures de réaction s'est montré inerte aucun produit d'addition n'étant observé. En revanche, en conditions plus poussées, au reflux du toluène, les deux régioisomères **558** et **559** sont obtenus en proportions 2,5 : 1 respectivement. Ceux-ci résultent de l'ouverture inattendue du système benzodioxole par le bromure de méthylmagnésium (Schéma 67).





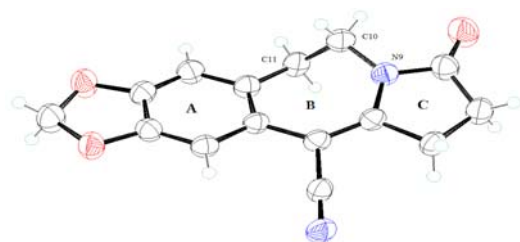
**Schéma 67**

## II.1.4 Etudes cristallographique et de densité électronique expérimentale de pyrrolobenzazépines

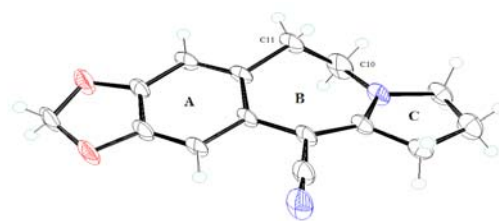
### II.1.4.1 Structures cristallographiques de l'énamidonitrile 543 et de l'énaminonitrile 544

Des études expérimentales permettant de déterminer la charge partielle des atomes de ces unités pyrrolobenzazépine ont donc été entreprises, car de toute évidence les études théorique n'ont pas permis de prédire l'inertie de la fonction énamionitrile.

Afin de comprendre les raisons de cette réactivité, les structures cristallographiques moyenne résolution de l'énamidonitrile **543** et haute résolution de l'énaminonitrile **544** ont été déterminées à 100 °K (figure 29). Dans les deux cristaux, les atomes s'organisent selon deux plans, l'un contient le cycle C, l'atome C<sub>10</sub> et la fonction nitrile, l'autre contient le système benzodioxole et l'atome C<sub>11</sub>. On retrouve, dans les deux cas, une géométrie totalement plane au niveau de l'atome d'azote N<sub>9</sub>.



543

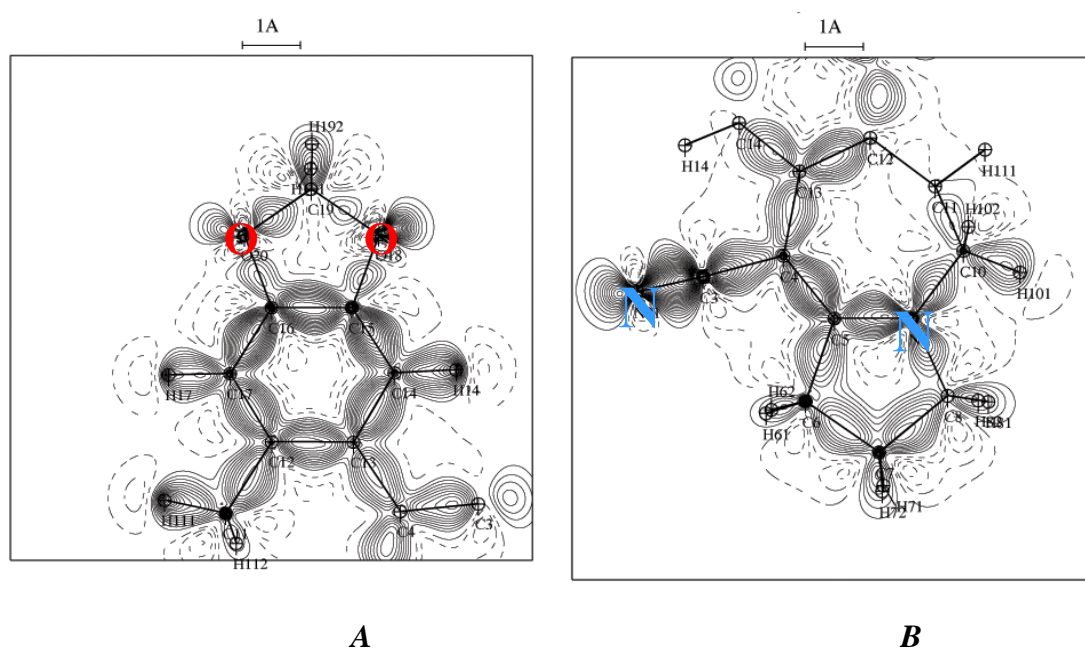


544

**Figure 29:** Représentation des structures de **543** et **544** par des fractions  $X$ .

#### II.1.4.2 Densité électronique de déformation de l'énaminonitrile 544

Sans rentrer dans le détail des calculs ayant permis de remonter des diagrammes de diffraction des rayons X aux charges partielles des atomes et à la densité électronique de ces molécules, nous présentons dans la figure 30 les cartes de densité électronique de déformation de l'énaminonitrile **544**.



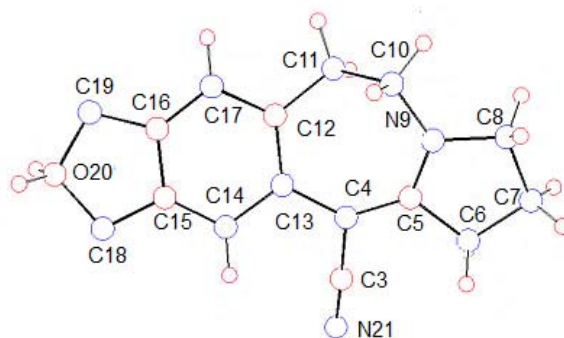
**Figure 30 :** Cartes de densité électronique de déformation de l'énaminonitrile **544**, A : fragment benzodioxole, B : fragment pyrroloazepine

Elles représentent la densité électronique de déformation, c'est-à-dire la densité électronique totale à laquelle est soustraite la densité électronique à symétrie sphérique (terme multipolaire dans le modèle de Hansen-Coppens de la densité électronique). Cette densité est représentée par des courbes de niveau selon les deux plans de la molécule, l'intervalle entre

chaque contour est de  $0,05 \text{ eÅ}^{-3}$ , les contours correspondant à une densité négative sont en pointillé.

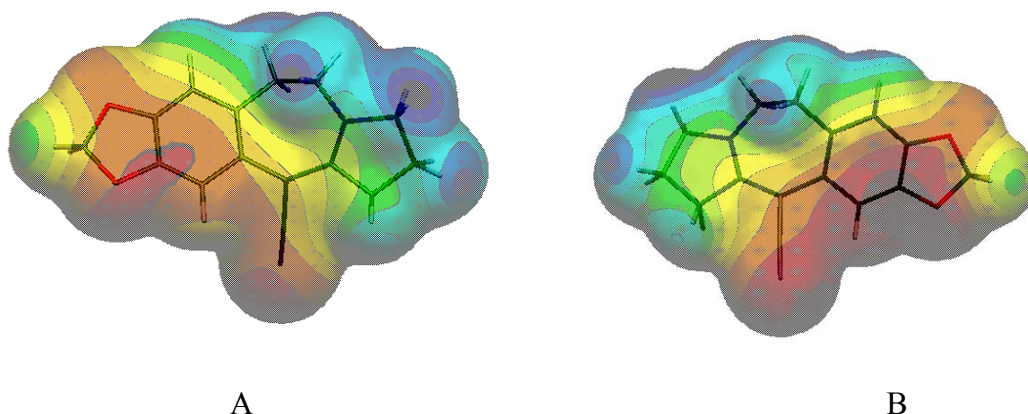
Plusieurs éléments remarquables sont à mentionner. Alors que les liaisons C-C montrent des profils de densité électronique assez comparables, les deux liaisons C-O du noyau dioxole apparaissent clairement dissymétriques avec une densité électronique nettement plus importante dans la liaison C<sub>19</sub>-O<sub>20</sub> que dans la liaison C<sub>18</sub>-O<sub>20</sub>. Cette dissymétrie est à rapprocher de la différence entre les longueurs de ces deux liaisons (tableau 12, entrées 1 et 2). De la même façon, la densité électronique se révèle plus importante dans la liaison N<sub>9</sub>-C<sub>5</sub> que dans les liaisons N<sub>9</sub>-C<sub>8</sub> et N<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>, cette dissymétrie se retrouvant également dans les longueurs de liaison (tableau 12, entrées 8, 9 et 10).

**Tableau 12:** Longueurs de liaisons de l'énaminonitrile 544



Entrée	Liaisons	Longueurs de liaisons en Å
1	C19-O20	1.4271(4)
2	C18-O20	1.4347(4)
3	C16-C19	1.3734(3)
4	C15-C18	1.3777(3)
5	C4-C3	1.4243(3)
6	C4-C5	1.3892(4)
7	C3-N21	1.1648(3)
8	C10-N9	1.4551(4)
9	C8-N9	1.4650(4)
10	C5-N9	1.3418(3)

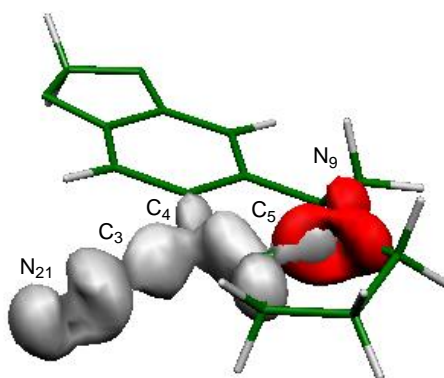
La figure 31, quant à elle, représente les surfaces d'isodensité à  $0,007 \text{ eÅ}^{-3}$  (ce qui correspond approximativement à la surface de Van der Waals) colorées selon la valeur du potentiel électrostatique en chacun de ses points: en rouge, les zones correspondant à un potentiel de  $-0,2 \text{ eÅ}^{-1}$  et en bleu, celles correspondant à un potentiel de  $+0,2 \text{ eÅ}^{-1}$ . Les intermédiaires sont colorés depuis le rouge jusqu'au bleu.



**Figure 31:** Surface d'isodensité à  $0,007e\text{\AA}^{-3}$  de l'énaminonitrile **544** :  
*A : vue de face, B : vue arrière ; rouge =  $-0,2 e\text{\AA}^{-1}$ , bleu =  $+0,2 e\text{\AA}^{-1}$*

Cette représentation permet une analyse qualitative de la topologie du potentiel électrostatique et peut être utile à la compréhension des interactions non covalentes du composé au niveau de sa surface moléculaire (interactions de van der Waals, interactions électrostatiques, etc.). Il est ainsi évident qu'un nucléophile pourra interagir avec les parties d'isodensité positive (bleu) qui représente une faible densité électronique. La partie rouge représente une forte densité électronique et les couleurs au milieu représentent une densité moyenne. (Figure 31).

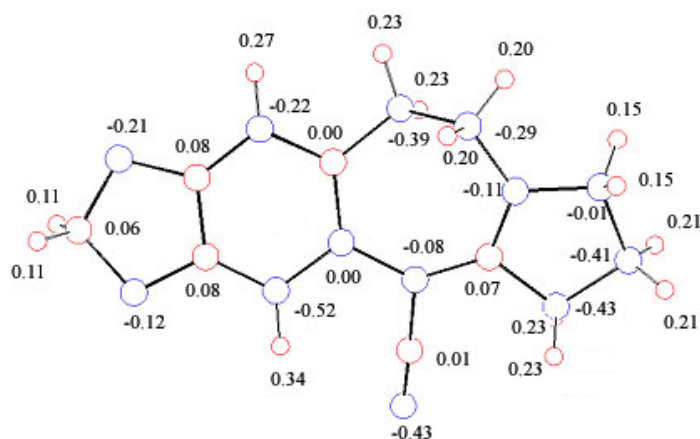
La détermination expérimentale de la densité électronique du composé **543** réalisée par l'équipe du Pr. Ghermani (UMR CNRS 8612, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry) a permis de comprendre et de rationaliser la réactivité inattendue de cet énaminonitrile. La délocalisation électronique dans le système énaminonitrile qui avait été pressentie a pu ainsi être mesurée et quantifiée (figure 32).



**Figure 32 :** Surfaces 3D d'isodensité électronique de déformation ( $+0,05 e\text{\AA}^{-3}$ ) du fragment énaminonitrile **544**. Les zones en rouge correspondent à la contribution de l'atome d'azote  $N_9$ .

### II.1.4.3 Charges partielles du composé énaminonitrile **544**

Les charges atomiques partielles expérimentales ont ensuite été déterminées. Les résultats sont présentés dans la figure 33. Les atomes chargés négativement sont colorés en bleu et les atomes chargés positivement en rouge.



## II.2 Présentation de la stratégie

Dans une stratégie développée par notre équipe, nous nous proposons d'accéder à la céphalotaxine **1** par l'introduction, en C5 ou en C3, d'un motif comportant les atomes C1 et C2 nécessaires à la formation du cycle D sur un intermédiaire tricyclique **543** de type ABC. Cependant, la transformation du composé **543** en CET s'est avérée infructueuse compte tenu de sa distribution électronique défavorable à toute addition nucléophile (Schéma 68). Pour cela, l'activation du tétracycle sous forme d'un dérivé arène-métal a été envisagée en formant le complexe **547**. En effet, la formation du complexe arène chrome-tricarbylène va probablement perturber la distribution électronique en appauvrissant le cycle aromatique en électrons, ce qui devrait rendre le système arène-nitrile plus électrophile. Ensuite nous pourrions utiliser l'électrophilie du système nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé susceptible d'être impliqué dans des additions de nucléophiles en 1,2 ou en 1,4 pour aboutir à des intermédiaires comportant les éléments nécessaires pour former le cycle D de la CET **1**.

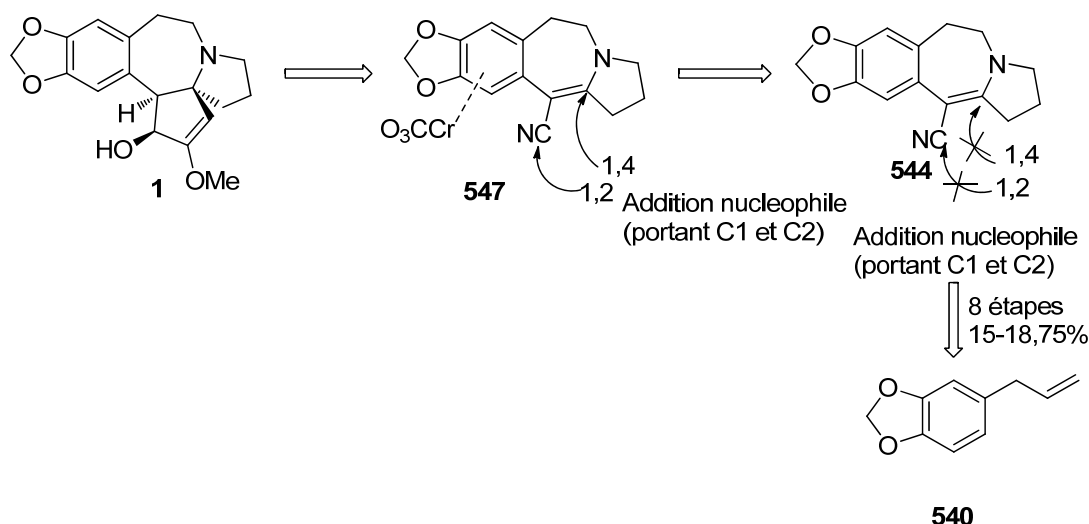


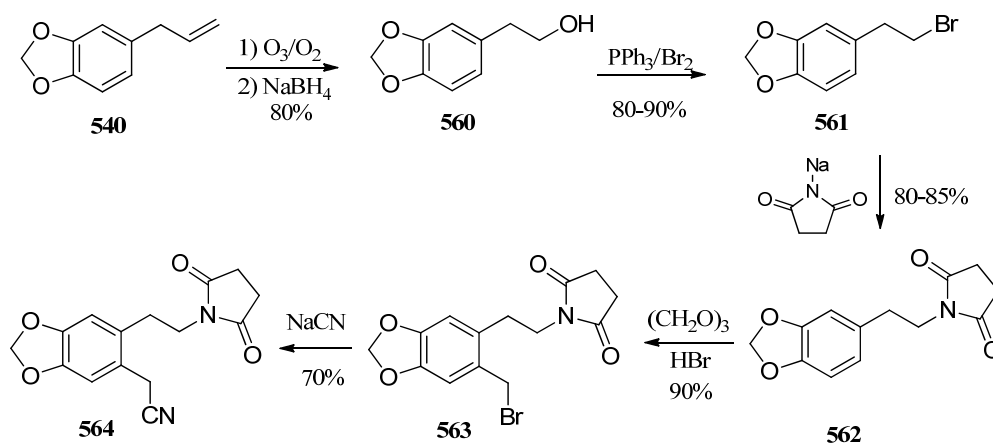
Schéma 68

Cette étude commence par la synthèse de tétracycles en reprenant les protocoles antérieurs développés au laboratoire.

## II.3 Formation des unités de type énamidonitrile et énamionitrile

La synthèse des unités de type énamidonitrile **543** et énamionitrile **544** débute par l'ozonolyse de la chaîne allyle du safrole **540** suivie d'une réduction de l'ozonide intermédiaire pour donner l'alcool **560**. Celui-ci est alors transformé en bromure

correspondant **561** par le complexe  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ ,<sup>237</sup> préparé *in situ* par action du brome sur la triphénylphosphine. Le déplacement de l'atome de brome par le succinimide de sodium permet ensuite d'introduire le futur cycle C de la céphalotaxine dans le composé **562**. Les atomes de carbone  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_4$  de la céphalotaxine sont alors introduits en deux étapes par bromométhylation régiosélective du noyau aromatique du composé **562**, suivie de la substitution nucléophile de l'atome de brome par le cyanure de sodium pour conduire au nitrile **564** (schéma 69).

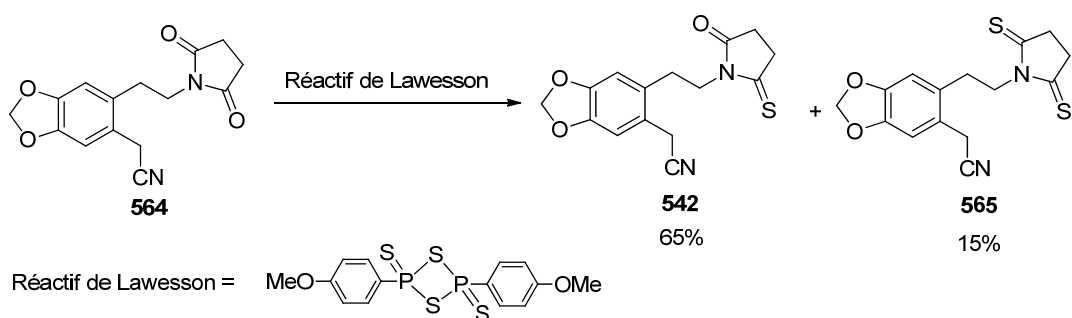


**Schéma 69**

Le composé **564** est alors converti en monothioimide **542** par action du réactif de Lawesson<sup>238</sup> dans les conditions de Danishefsky<sup>167</sup>. Cette réaction souffre cependant d'un manque de chimiosélectivité puisque que, en plus du monothioimide **542**, le dithioimide **565** est obtenu comme sous produit de la réaction. De nombreux essais avaient été menés pour diminuer la proportion de dithioimide (diminution de la quantité et addition progressive du réactif de Lawesson, variation de la température et du temps de réaction) sans qu'il soit possible de s'affranchir de cette réaction secondaire. Les composés **542** et **565** sont en revanche aisément séparables par chromatographie sur silice (schéma 70).

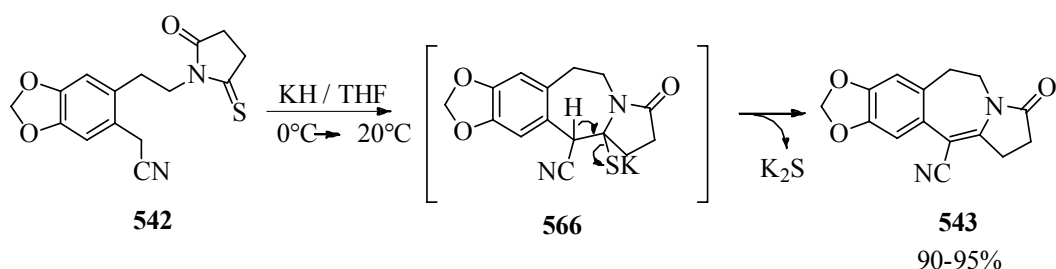
<sup>237</sup> Aizpuna, J. M.; Palomo, C. *Synthesis* **1982**, 684-687.

<sup>238</sup> M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061-5087.



**Schéma 70**

En présence d'un excès d'hydruide de potassium, le monothioimide **542** conduit de manière quasi quantitative au composé **543** comportant le squelette ABC de la céphalotaxine. Cette cyclisation implique probablement l'attaque intramoléculaire de l'anion benzylique issu de **542** sur la fonction thioimide pour conduire à l'intermédiaire **566** qui évolue vers le produit final *via* une deuxième déprotonation et une extrusion concomitante de  $K_2S$  dont la précipitation dans le milieu déplace complètement la réaction (schéma 71).

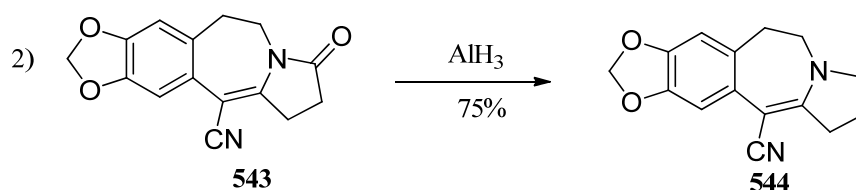
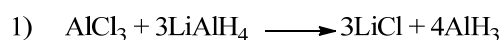


**Schéma 71**

La dernière étape de la séquence réactionnelle conduisant à l'unité **544**, consiste à réduire la fonction carbonyle. L'hydruide d'aluminium ( $AlH_3$ ) est un réactif de choix pour la réduction complète des lactames.<sup>239</sup> Cet hydruide est préparé par réaction, à 0 °C dans l'éther, de chlorure d'aluminium sur l'aluminohydruide de lithium. Le composé de réduction **544** est obtenu à partir de **543** par action de  $AlH_3$  en 30 mn à 0 °C avec un rendement de 75% (schéma 72).

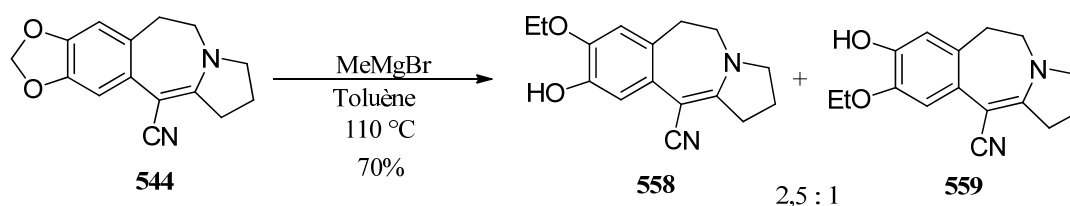
239 (a) Tsuda, Y. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 96. (b) Meyers, A. I.; Burgess, L. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2294-2296.





**Schéma 72**

Suite aux études cristallographiques présentées plus haut, nous avons décidé d'essayer de perturber la densité électronique de l'énaminonitrile **544** par formation d'un complexe arène-chrome tricarbonyle pour activer le tétracycle vis-à-vis de l'addition de nucléophiles. Ayant obtenu l'énaminonitrile **544**, nous nous sommes alors intéressés à sa transformation en dérivé arène chrome tricarbonyle. En effet, sachant que l'ouverture de cycle dioxole après une tentative d'addition MeMgBr en accès n'a pas changé la réactivité du système ène-nitrile, bien que la réaction ait duré pendant plusieurs dizaines d'heures au reflux du toluène en présence d'un large excès de réactif, aucun produit d'addition sur la fonction ène-nitrile de **558** ou **559** n'ayant pu être caractérisé ou isolé (Schéma 73). Ceci contraste avec les différences de réactivité observées avec les essais de cyclisation impliquant un analogue ouvert comparativement à celles portant un cycle benzodioxole qui a changé la réactivité de ces molécules (voir schéma 42, page 100).



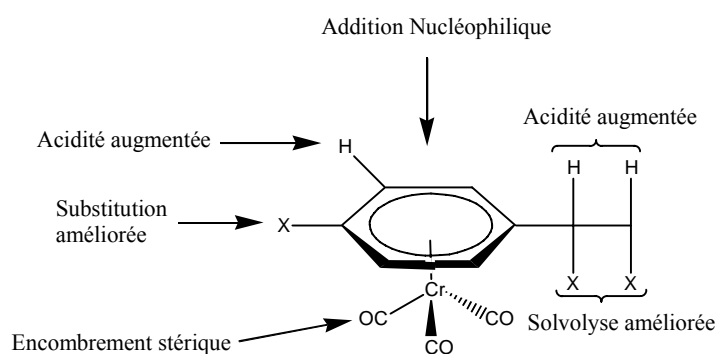
**Schéma 73**

Nous présentons brièvement un aperçu de l'utilisation de tels complexes en synthèse organique.

#### II.4 Utilisation des dérivés arène-chrome tricarbonyle en synthèse organique

Les complexes  $\eta^6$ -(arène)-chrome sont largement utilisés en synthèse organique pour leur stabilité et leur facilité de préparation par rapport aux autres complexes de métaux comme les groupes neutres (Mo et W) ou les analogues cationiques ( $\text{FeCp}^+$ ,  $\text{Ru Cp}^+$  et

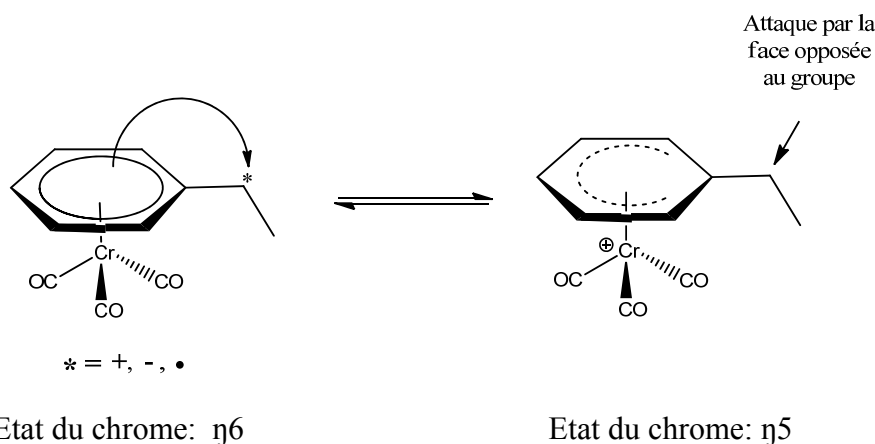
$\text{Mn}(\text{CO})_3^+$ . La propriété électro-attractrice et l'encombrement stérique du groupement chrome-tricarbonyle font une chimie spécifique de ces complexes qui n'ont pas de parallèle. Puisque la densité électronique du cycle aromatique est diminuée, l'addition nucléophile au cycle aromatique devient plus facile à une température plus basse. La position méta d'un groupe donneur d'électrons est sélectivement attaquée par un nucléophile, Une face de l'arène étant bloquée par la coordination avec le fragment chrome tricarbonyle, l'approche habituelle d'attaque du réactif au cycle aromatique ou à la chaîne latérale a lieu à la face opposée du fragment de métal. Par conséquent, la configuration de la chaîne latérale de dérivés aromatique peut être contrôlée. En outre, les complexes correspondants d'arène-chrome tricarbonyle ou dérivés poly- ou di-substitués ayant des substituant en positions 1,2- ou 1,3- peuvent exister sous deux formes chirales planaires énantiomères bien que les arènes non complexés soient eux-mêmes non chiraux. Grâce à ces propriétés, les produits naturels optiquement actifs peuvent être synthétisés stéréo-sélectivement (figure 34).



**Figure 34:** Résumé de l'effet de la complexation par un groupement  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  sur un arène<sup>240</sup>

Les carbocations ou les carbanions en position benzylique d'un complexe arène chrome tricarbonyle sont stabilisés par délocalisation de la charge sur le chrome. Les carbanions et les carbocations de complexes arène-chrome tricarbonyle ont un caractère de double liaison exo cyclique substantiel qui se coordonne avec le ligand benzylique dans un mode  $\eta^5$  au fragment  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  (Figure 35). Donc les nucléophiles ou les électrophiles réagissent par formation de liaison stéréosélective, dans les systèmes cycliques, le réactif réagit avec cations ou anions benzyliques du complexe de chrome du côté opposé au fragment chrome pour donner des complexes cycliques exo-substitués.

240 C. A. Merlic, M. M. Miller, B. N. Hietbrink, K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4904-4018.



**Figure 35:** Effets du complexe arène-chrome tricarbonyle sur l'attaque et la stabilité de carbocations, carbanions et radicaux.

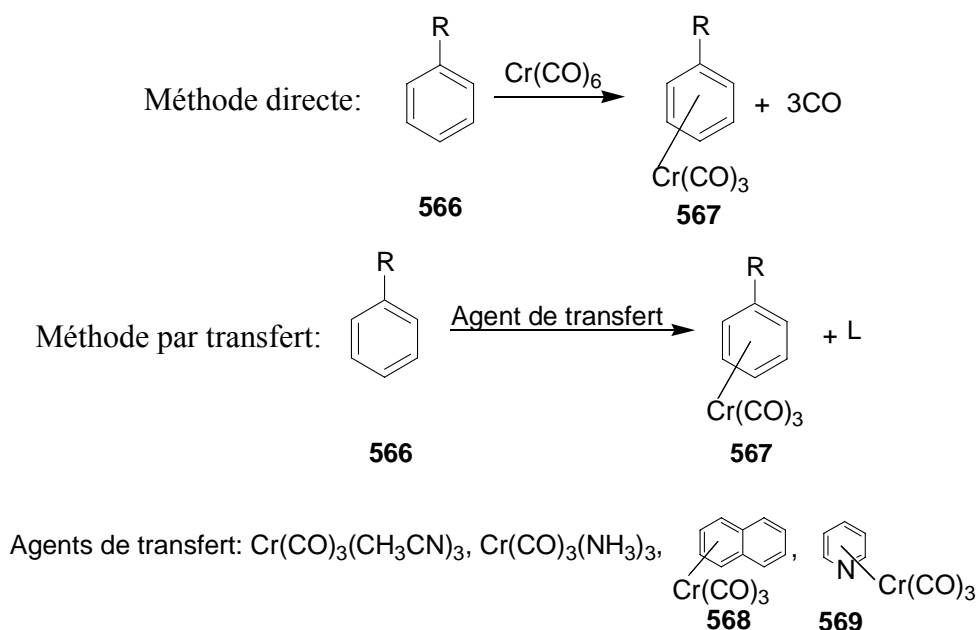
Dans les systèmes acycliques, les cations ou anions benzyliques de complexes de chrome réagissent avec le nucléophile ou l'électrophile procèdent avec rétention stéréochimique en raison du caractère de double liaison carbone-carbone exocyclique (figure 35).

#### II.4.1 Méthodes de préparations des complexes arène-chrome tricarbonyle

Les complexes arène-chromes tricarbonyle sont préparés soit directement par réaction avec le chrome hexacarbonyle  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  soit par un agent de transfert (schéma 74). La méthode directe exige une température dépassant  $150^\circ\text{C}$  et une durée de réaction supérieure à 12 h dans des conditions thermodynamiques alors que la méthode de transfert a lieu à une température comprise entre la température ambiante et  $70^\circ\text{C}$  et un agent de type  $\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3$  selon un processus cinétique (Schéma 74). La deuxième méthode est plus rapide et nécessite des conditions plus douces comparativement à la méthode directe.

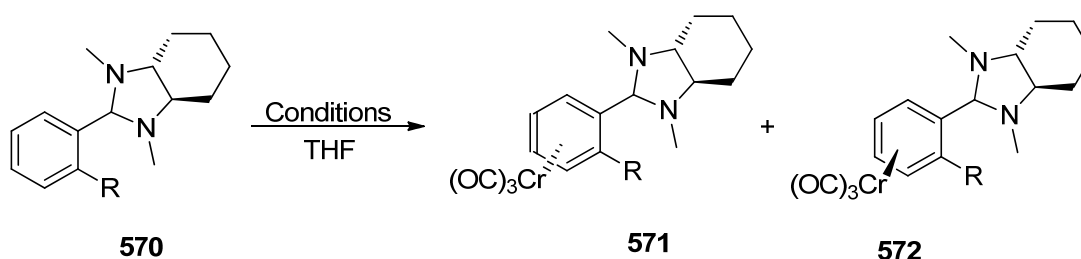
Les complexes qui se forment peuvent être purifiés par cristallisation dans un solvant non polaire ou par chromatographie sur colonne. Les solutions de complexes arène chrome sont très sensibles à l'air, pour cela des précautions de travail à l'abri de l'air sont exigées.

Les arènes appauvris en électrons ne forment pas de complexe  $\text{ArCr}(\text{CO})_3$ , les complexes bi-substitués ou poly-substitués qui possèdent une chaîne latérale avec un site asymétrique forment un mélange de complexes diastérisomères.



**Schéma 74**

Alexakis et Rose ont comparé les conditions thermodynamiques et cinétiques permettant d'accéder aux complexes diastéréoisomères **571** et **572** (Schéma 75). Nous remarquons l'influence de l'agent de transfert sur la stéréosélectivité et le rendement de la réaction (Tableau 13).<sup>241</sup>



**Schéma 75**

**Tableau 13** : Comparaison de la méthode directe avec la méthode par transfert

Entrée	Conditions	R	571 : 572	Rendement
1	(Naphthalène) $\text{Cr(CO)}_3$ <b>568</b> , TA	-CH <sub>3</sub>	97:3	80%
2	(Naphthalène) $\text{Cr(CO)}_3$ <b>568</b> , TA	-OCH <sub>3</sub>	98:2	nd
3	$\text{Cr(CO)}_6$ , n-Bu <sub>2</sub> O, 140 °C	-CH <sub>3</sub>	12:88	60%
4	$\text{Cr(CO)}_6$ , n-Bu <sub>2</sub> O, 140 °C	-OCH <sub>3</sub>	9:91	55%

En utilisant la méthode par transfert le rendement et stéréosélectivité sont augmentés (entrées 1,2 versus 3,4).

<sup>241</sup> A. Alexakis, P. Mangeney, I. Marek, F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, F. Robert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8288.

Les limitations de la préparation des complexes arène-chrome tricarbonyle sont la présence de certaines fonctions chimiques ayant des propriétés électro-attractrices: CO<sub>2</sub>H, CHO, CN et NO<sub>2</sub>.<sup>242</sup> La fonction nitrile présente un autre point réactif en sa paire d'électrons libres qui pourrait conduire également à la formation un complexe avec le groupement Cr(CO)<sub>3</sub>.

La sélectivité d'addition de motif chrome tricarbonyle avec une discrimination faciale est une méthode efficace pour préparer des complexes du chrome optiquement actifs. L'équipe de Schmalz a montré que la discrimination faciale peut être effectuée par un contrôle de chélation par une interaction initiale entre le chrome et un oxygène en position benzylique (Schéma 76). L' $\alpha$ -tétralol **575** a été préparé à partir de la cétone **573** qui est réduit stéréosélectivement par le boronate **574** en alcool. La chélation à l'oxygène a contrôlé l'addition du motif chrome tricarbonyle pour former le complexe endo-tétralol chrome tricarbonyle **576** avec une grande sélectivité et avec un 94% ee..<sup>243,244</sup>

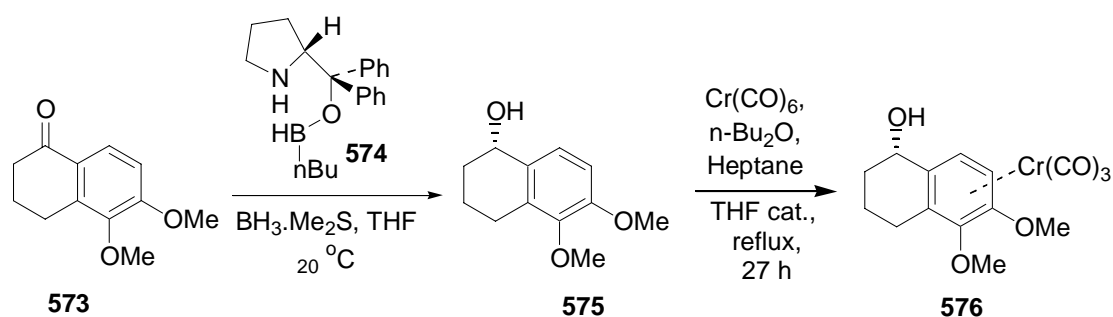


Schéma 76

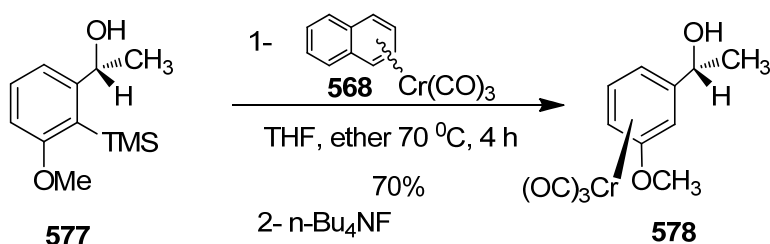
Par contre, lorsque l'hydroxyle benzylique n'est pas sur un cycle, l'introduction temporaire d'un groupement TMS comme dans le composé **577** permet de contrôler l'addition du motif chrome tricarbonyle. La méthode de préparation du complexe **578** est la méthode de transfert en utilisant le complexe naphthalène-chrome **568** qui procède en seulement 4 h et à une température de 70 °C (Schéma 77).<sup>245</sup> Par cette réaction, un seul stéréoisomère du complexe **578** se forme en minimisant les interactions stériques avec la chaîne latérale.

242 B. Nicholas, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1959**, 551-556.

243 H. G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. Durner, *Tetrahedron lett.* **1993**, 34, 6259.

244 H. G. Schmalz, M. Arnold, J. Hollander, J. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 109.

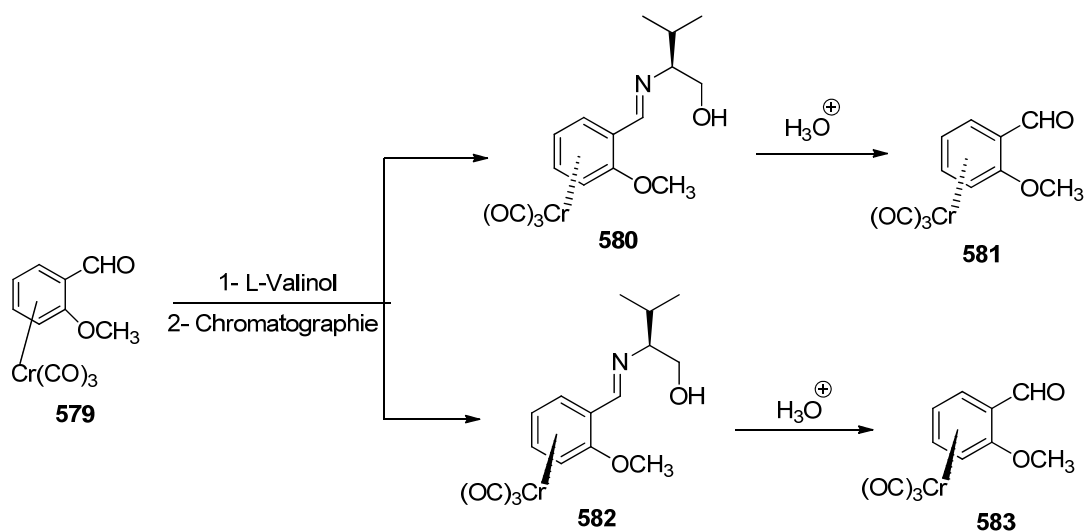
245 M. Uemura, T. Kobayashi, K. Isobe, T. Minami, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2859.

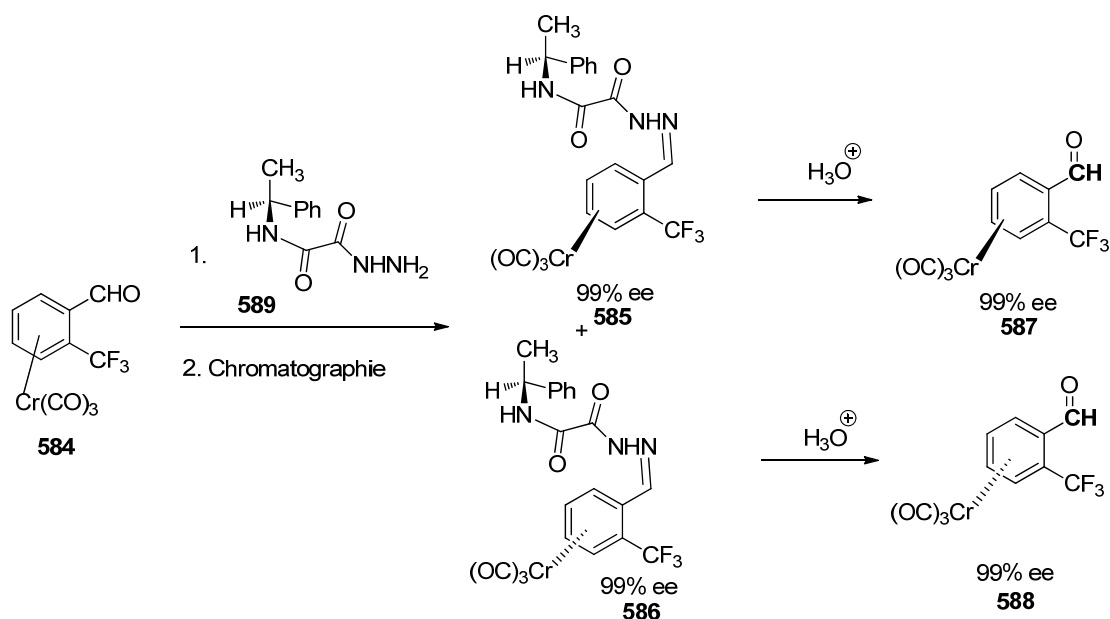


#### II.4.2 Résolution des complexes racémiques

Les complexes du chrome tricarbonyle d'acides benzoïques et d'anilines peuvent être racémiques. Dans ce cas ils peuvent être résolus par cristallisation fractionnée de leurs sels d'ammonium diastéréomériques obtenus par réaction avec des amines chirales ou acides chiraux énantiomériquement purs. La brucine, la quinidine, la cinchonidine peuvent être utilisées comme source d'amine chirale et l'acide camphorsulfonique a déjà été utilisé pour la résolution de complexes d'anilines substituées. Cependant, ces méthodes de résolution engendrent des difficultés de cristallisation et recristallisation des sels correspondants.

Les énantiomères des complexes arènes-chrome tricarbonyle de benzaldéhydes substitués **579** ou **584** peuvent être séparés facilement par chromatographie après réaction du mélange des complexes avec le L-valinol conduisant au diastéréoisomères **580** et **582** (Schéma 78) ou par le (S)-(-)-(α-phénéthyl)-semioxamazide **589** pour donner les deux diastéréoisomères **585** et **586** (Schéma 79).

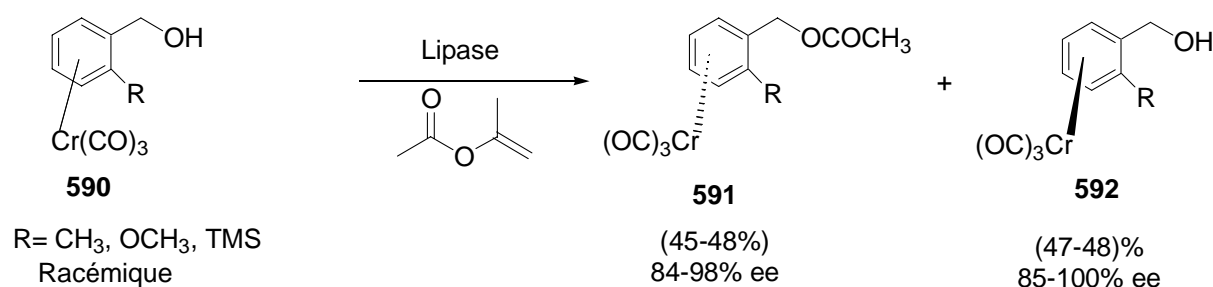




**Schéma 79**

L'hydrolyse acide fournit ensuite les complexes énantiomères de benzaldéhydes **581**, **583**, **587** et **588**.<sup>246,247</sup>

Une autre possibilité pour séparer les énantiomères consiste à utiliser des enzymes (résolution par biocatalyseur). Les complexes de chrome tri-carbonyle d'alcool benzyliques ortho-substitués **590** peuvent être résolus facilement en acétate et alcool n'ayant pas réagi avec de bons rendements énantiomérique et chimique par l'utilisation de lipase en présence d'un agent acylant comme l'acétate d'isopropényle (Schéma 80).



**Schéma 80**

Les méthodes de séparation de diastéréoisomères des complexes chrome tricarbonyle sont les mêmes que celles utilisés en chimie pour séparer les diastéréoisomères.

246 S. Top, G. Jaouen, J. Gillois, C. Buldoli, S. Maiorana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1284.  
247 S. Top, G. Jaouen, C. Buldoli, P. Del Buttero, S. Maiorana, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 125.

### II.4.3 Exemples d'utilisation de complexes arène-chrome en synthèse

La fonction arène-chrome tricarbonyle en synthèse organique est compatible avec beaucoup de réactions chimiques et nous citons ci-dessous quelques exemples d'utilisation de ces réactions.

Tout d'abord cette méthodologie a été utilisée par Schinzer dans une approche asymétrique de la synthèse de la céphalotaxine **1**. Une fonction hydroxyle en position alpha du composé **593** a conduit à la formation du complexe **594** en anti par rapport au plan de l'aromatique. Après réduction complète de la fonction alcool et manipulation fonctionnelle, l'oxime **595** est obtenue avec un excès énantiomérique de 81% (Schéma 81).

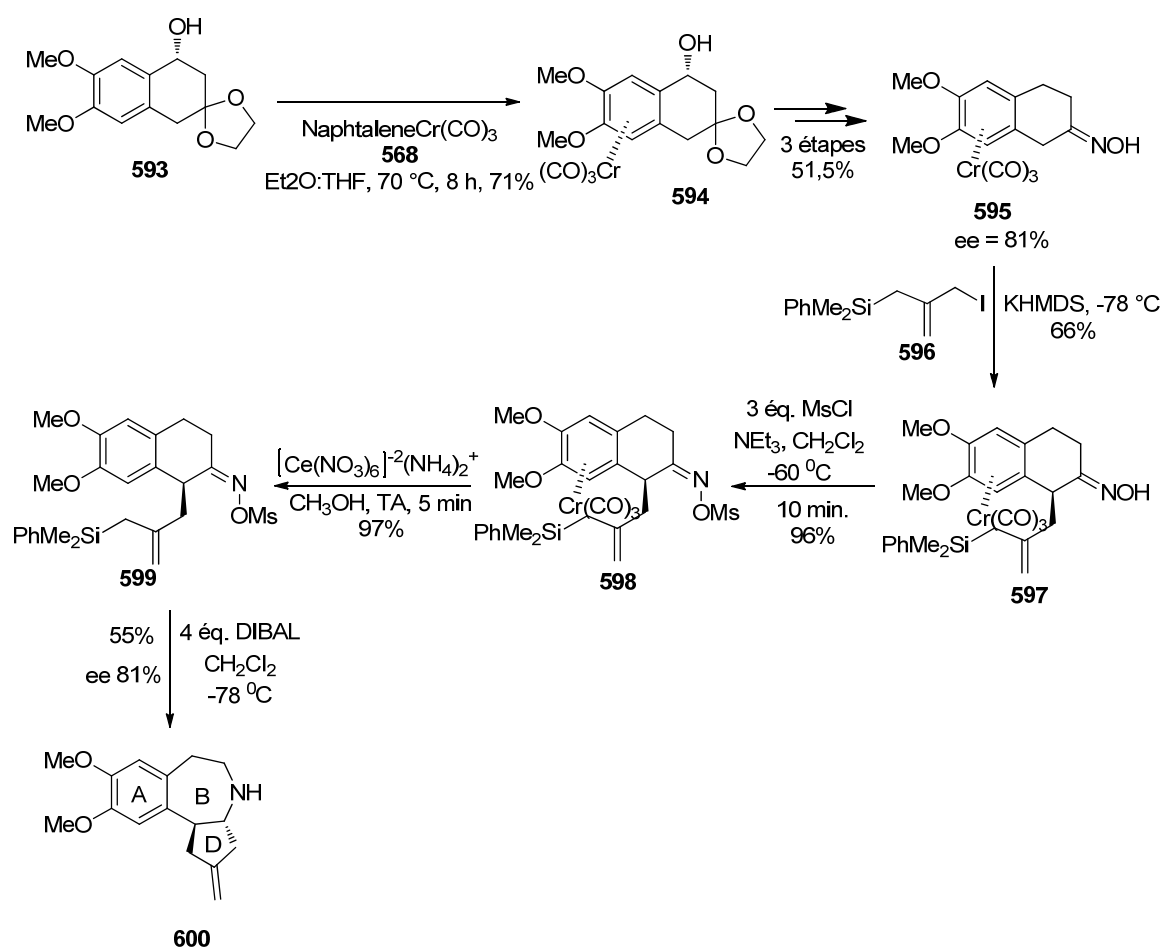


Schéma 81

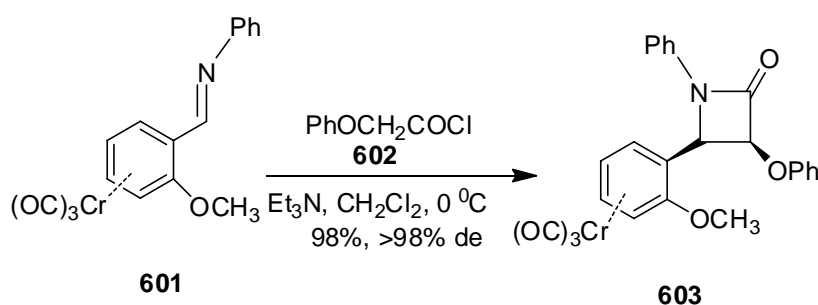
Ce complexe de chrome **595** a rendu l'attaque nucléophile de l'allylsilane iodé **596** plus facile en position benzylique et l'effet d'encombrement du métal a favorisé une attaque sur la face opposée (en *anti*) du métal,<sup>248</sup> conduisant au complexe allylé **597** avec un

248 D. Schinzer, U. Abel, P. G. Jones, *Synlett*, **1997**, 632-634.



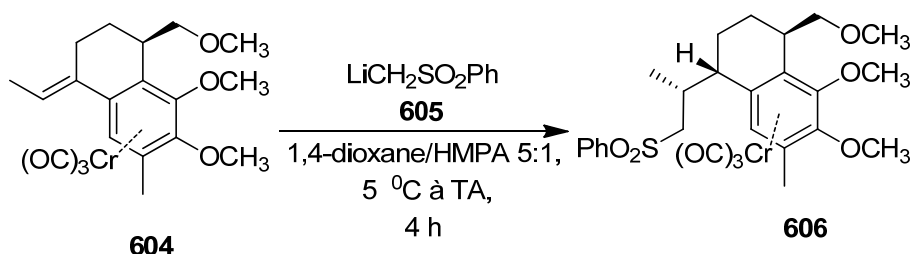
rendement de 66% qui après décomplexation par action du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a fourni le composé **598** qui a conduit au système ABD précurseur potentiel de la céphalotaxine **1**.

Une réaction de cycloaddition [2+2] du complexe chrome tri-carbonyle de la (+)-(2-méthoxybenzylidène)imine chrome tricarbonyl **601** avec le cétène généré in situ à partir du chlorure d'acide **602** a fourni le  $\beta$ -lactame **603** *cis* avec une diastéréosélectivité très élevée (Schéma 82).<sup>249</sup>



**Schéma 82**

Le diterpénoïde serrulatane (+)-20-méthoxy-serrulat-14-ène-7,8 diol a été synthétisé de façon hautement stéréosélective à partir d'un diastéréoisomère pur d'un complexe arène-chrome tricarbonyl. L'étape clé de la synthèse est une addition nucléophile conjuguée *endo*-sélective de la lithio-méthylphénylsulfone **605** sur un dérivé de 3-1-éthylidène-tétraline-Cr(CO)<sub>3</sub> **604**. Il a été montré de façon surprenante et plutôt générale que l'*endo*-sélectivité unique doit résulter d'un effet de proximité induit par la participation du fragment Cr(CO)<sub>3</sub> du complexe **604** (Schéma 83).<sup>250</sup>

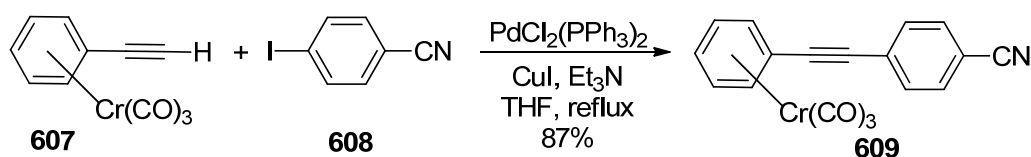


**Schéma 83**

249 C. Baldoli, P. Del Buttero, E. Licandri, S. Maiorana, A. Papagni, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 809.  
250 F. Dehmel, J. Lex, and H.G. Schmalz, *Organic Letters*, **2002**, 22, 3915-3918.

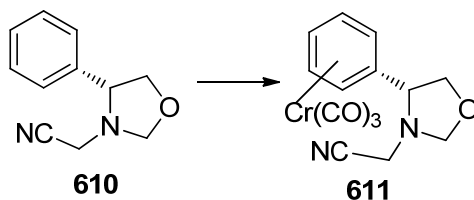
## II.5 Préparation des complexes arène-chrome

Notre point de départ a été de préparer le complexe de chrome tricarbonyle de l'énaminonitrile **547** (schéma 68, page 140). L'idée est de complexer le composé énaminonitrile **544** pour exploiter la propriété d'appauvrissement en électrons pour le cycle aromatique qui pourrait perturber la distribution électronique qui rend la molécule résistante à toute addition nucléophile. Le cycle aromatique de l'énaminonitrile **544** est enrichi en électrons grâce au système dioxole. Nous avons voulu savoir si le complexe du chrome pourrait s'additionner sur le cycle aromatique malgré la présence du groupement nitrile dans la molécule.<sup>242</sup> En effet, les nitriles sont en général de bons ligands des métaux. Les Dr Jean-Philippe Tranchier, Eric Rose et collaborateurs ont publié des synthèses des ligands portant une fonction nitrile et un motif arène-chrome tricarbonyle. Leur couplage par réaction de type Sonogashira entre l'acétylénique arène-chrome tricarbonyle **607** et l'aromatique iodé **608** portant la fonction nitrile conduit au produit de couplage attendu **609** avec 87% de rendement (schéma 84).<sup>251</sup>



*Schéma 84*

D'autre part, le groupe du Dr Eric Rose a publié une synthèse d'un complexe du chrome tricarbonyle **610** à partir d'un composé **611** qui porte une fonction méthylène-nitrile et la complexation a bien eu lieu sur le noyau aromatique (Schéma 85).<sup>252</sup>

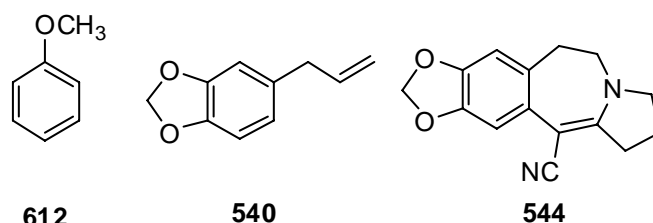


*Schéma 85*

251 J. P. Tranchier, R. Chavignon, D. Prim, A. Auffrant, Z. F. Plyta, F. Rose-Munch, E. Rose *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 3607–3610

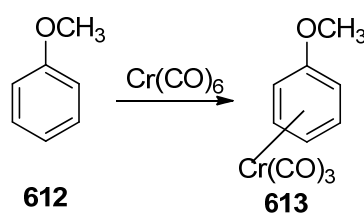
252 L. Besson, M. Le Bail, D. J. Aitken, H.P. Husson, F. Rose-Munch, E. Rose, *Tetrahedron Letters*, 37, 3307–3308.

Tout d'abord, nous avons décidé de travailler sur deux molécules modèles : le safrole **540** et l'anisole **612** pour maîtriser les techniques et les appliquer ensuite à l'énaminonitrile **544** (schéma 86) et ainsi comprendre le comportement de ces molécules tout d'abord par des études en RMN.



*Schéma 86*

Nous avons commencé cette étude par la complexation de l'anisole **612** puis du safrole **540**. Afin de préparer ce complexe nous avons essayé la méthode classique développer par Pauson le complexe **613** a pu être isolé par filtration avec un rendement de 26% (tableau 14) par chauffage à 160 °C dans le dibutyle éther sans précautions poussées (simple dégazage à l'argon).<sup>253</sup> En deuxième temps, nous avons essayé l'activation microondes. En effet, Chung a montré que cette synthèse pouvait être avantageuse réalisée avec irradiation microondes conduisant au complexe anisole chrome tricarbonyle **613** en une heure avec un rendement de 70%. Dans ces conditions, nous avons pu obtenir le complexe chrome tri-carbonyle de l'anisole **613** avec 56% de rendement.<sup>254</sup>



*Schéma 87*

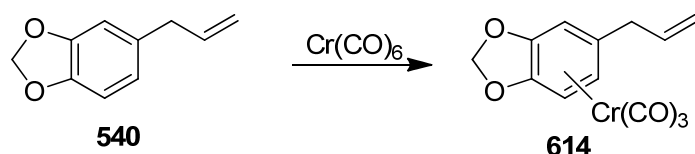
**Tableau 14:** Conditions utilisées pour former le complexe **610**

Solvant	Conditions	Temps	Rendement %	Dans la bibliographie %
Bu <sub>2</sub> O: THF 9 :1	160 °C	24 h	26,4	80
THF	160 °C, 100 W 15 bar	1 h	56	70 <sup>254</sup>

253 C. A. L. Mahaffy, P. L. Pauson, Inorg. Synth., **1979**, 19, 154-158.

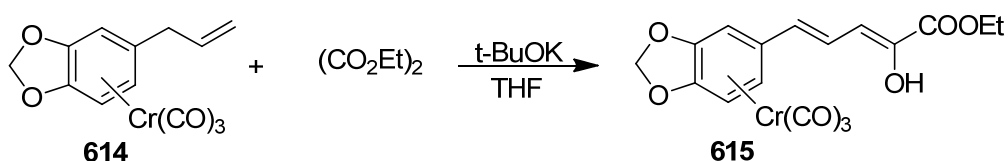
254 Y. T. Lee, S. Y. Choi, S. I. Lee, Y. K. Chung, T. J. Kang *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6569-6572.

Comme deuxième modèle, nous avons décidé d'étudier la réactivité du safrole **540** qui est le précurseur de l'énaminonitrile **544**. Il contient donc également un cycle aromatique enrichi en électrons grâce au système dioxole. Ce modèle a servi de référence pour comparer les déplacements chimiques des protons et carbones en RMN avec ceux du complexe dérivé de l'énaminonitrile **544**. Nous pourrions par la suite également les comparer au niveau des études cristallographiques (Schéma 88).



**Schéma 88**

Le groupe de Caro est le premier à avoir préparé ce complexe du safrole chrome tricarbonyle **614** afin d'étudier la déprotonation des allylbenzènes chrome tricarbonyle en milieu basique pour les additionner sur des dérivés carbonylés. Par exemple la condensation du complexe **614** avec l'oxalate de diéthyle conduit au complexe **615** correspondant au produit linéaire avec un rendement de 75% (schéma 89). Cependant, ce complexe **614** n'a pas été caractérisé par diffraction des rayons X, et les données de RMN n'ont pas été publiées.<sup>255</sup> Comme nous envisageons de préparer le complexe chrome tricarbonyle du tétracycle nitrile **547**, et que nous souhaitons comparer les données cristallographiques de ces deux entités, nous avons décidé de préparer également ce complexe **614**<sup>256</sup>



**Schéma 89**

**Tableau 15:** Conditions utilisées pour former le complexe tricarbonyle chrome safrole **612**

Solvant	Conditions	Temps	Rendement	Dans la bibliographie
$\text{Bu}_2\text{O}$ : THF 9 :1	160° C	24 h	26,4%	80%
THF	160°C, 100 Watt 15 bar	1 h	0%	-

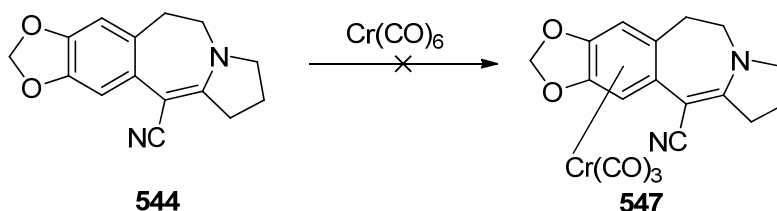
255 D. Gentric, J-Y. Le Biham, M-C. Senechal-Tocquer, D. Senechal, B. Caro, *tetrahedron letters*, **1986**, 27, 3849-3852.

256 M.C. Sénéchal-Tocquer, D. Sénéchal, J.Y. Le Bihan, D. Gentric, B. Caro, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 420, 185-205.

Nous avons réussi à préparer le complexe chrome tricarbonyle du safrole **614** avec un rendement de 26,4% après plusieurs tentatives sous conditions anaérobies très strictes. En effet, ce complexe s'oxyde facilement en solution en présence de traces d'oxygène. Il s'en suit une oxydation autocatalytique qui dégrade rapidement le complexe. Pour réaliser cette réaction plusieurs cycles de dégazage du solvant sont effectués "freeze pump thaw", et la réaction a été conduite sous flux d'argon. Pour la purification par chromatographie, la colonne a été poussée par de l'argon au lieu de l'air.

### II.5.1 Complexation de l'unité énaminoitrile **544** par un groupe chrome tricarbonyle

Suite aux données que nous avons obtenues à partir de l'étude modèle avec l'anisole **612** et le safrole **540**, nous avons appliqué les conditions de réaction à l'énaminoitrile **544** en utilisant des conditions classiques. Cependant, nous n'avons pas réussi à obtenir le complexe car la température élevée a causé également la dégradation du complexe désiré **547**. Nous avons ensuite essayé de diminuer la température et de laisser la réaction plus longtemps mais cette température n'était pas suffisante pour former le motif  $\text{Cr}(\text{CO})_3$  à partir de  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ . De même, l'activation microondes n'a pas conduit à la formation du produit désiré **547** (Schéma 90).



*Schéma 90*

**Tableau 16:** Conditions utilisées pour former le complexe tricarbonyle chrome pyrrolobenzazépine **547** (schéma 90).

Solvant	Conditions	Temps	Rendement %
$\text{Bu}_2\text{O} : \text{THF} (9 : 1)$	160 °C	24 h	0%
$\text{Bu}_2\text{O} : \text{THF} (9 : 1)$	100 °C	72 h	0%
THF	160 °C 100 W, 15 bar	1 h	0%

N'ayant pas obtenu le complexe **547** par la réaction directe du chrome hexacarbonyle avec le tétracycle **544**, la deuxième voie envisagée pour préparer ce complexe a consisté à utiliser un agent de transfert. Nous avons décidé d'utiliser le naphthalène-chrome

tricarbonyl comme agent de transfert à température ambiante pendant 18 h (Schéma 91) en variant les conditions qui sont résumées dans le tableau 17.

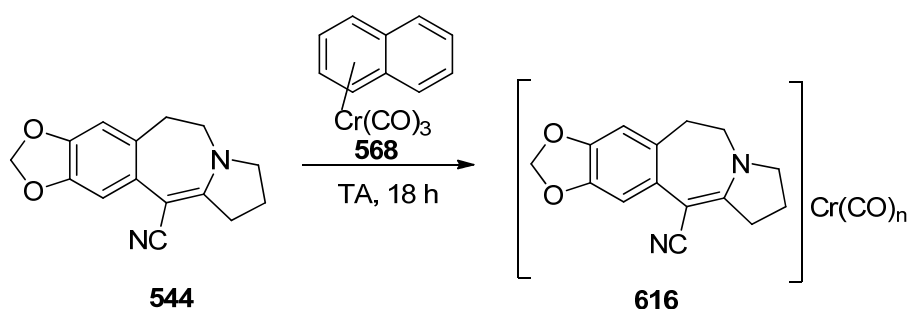


Schéma 91

**Tableau 17:** Conditions utilisées pour former le complexe tricarbonyl chrome pyrrolobenzazépine **547** avec 1,1 éeq. de complexe naphthalène chrome tricarbonyl à température ambiante

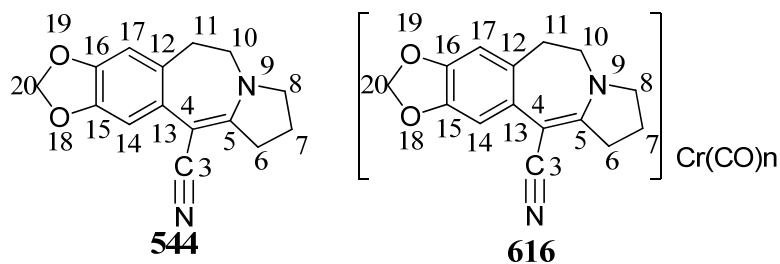
Solvant	Temps	Rendement %
THF	12 h	0
Et <sub>2</sub> O : THF (1 :1)	12 h	<10
Et <sub>2</sub> O : THF (9 :1)	18 h	70

Nous avons préparé comme complexe modèle le dérivé du safrole **614** qui ne comporte pas de fonction nitrile pour concurrencer la complexation du groupe chrome tricarbonyl avec le noyau aromatique. Nous avons donc comparé les spectres IR et RMN de ces complexes de chrome ainsi que ceux des molécules dont elles sont issues mais nous n'avons pas réussi à déterminer toute de suite la structure du complexe **616**. Les données d'IR ont confirmé la présence de motif chrome tricarbonyl. Les analyses RMN proton et carbone du complexe ont montré un déplacement des signaux qui ne correspondaient pas aux déplacements chimiques de ceux du safrole. La détermination structurale n'étant pas évidente, afin de caractériser la structure du complexe obtenu et dans l'attente de confirmation irréfutable par diffraction des rayons X, plusieurs approches ont été suivies.

Les analyses RMN ont montré que le groupement chrome tricarbonyl s'est probablement ligandé à la fonction nitrile et non pas sur le noyau aromatique, bien que celui-ci soit très riche en électrons. En effet, les protons ne se sont pas déplacés par le même déplacement ( $\Delta$  ppm) que le safrole un seul déplacement important qu'on a remarqué c'est au niveau du carbone du nitrile qui se trouve à 220.3 et le nitrile du composé **544** se trouve à

123.6 les autres carbones sont proches entre les deux molécules. L'infrarouge est très caractéristique de la présence de carbonyle car nous avons eu les bandes : 1860,1932  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tableau 18:** Comparaison des déplacements chimiques en ppm de **542** et **616**



Entrée	Carbone		544	616	$\Delta$ ppm
1	3	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	123,6	220,3	96,70
2	4	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	74,0	74,4	0,70
3	5	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	152,9	157,4	4,50
4	6	<b>1H</b>	3,05	3,02	0,03
		<b>13C</b>	36,5	36,4	0,10
5	7	<b>1H</b>	1,96	2,09	0,13
		<b>13C</b>	21,1	21,2	0,10
6	8	<b>1H</b>	3,49	3,54	0,05
		<b>13C</b>	58,2	58,7	0,50
7	10	<b>1H</b>	3,47	3,56	0,09
		<b>13C</b>	51,8	52,0	0,20
8	11	<b>1H</b>	2,81	2,88	0,08
		<b>13C</b>	35,6	35,6	0,00
9	12	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	130,2	130,3	0,10
10	13	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	127,9	130,3	2,4
11	14	<b>1H</b>	6,95	6,69	0,26
		<b>13C</b>	106,7	106,1	0,6
12	15	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	144,7	145,4	0,70
13	16	<b>1H</b>			
		<b>13C</b>	146,7	147,1	1,3
14	17	<b>1H</b>	6,41	6,51	0,10
		<b>13C</b>	109,1	109,6	0,50
15	20	<b>1H</b>	5,82	5,93	0,11
		<b>13C</b>	100,9	101,3	0,4

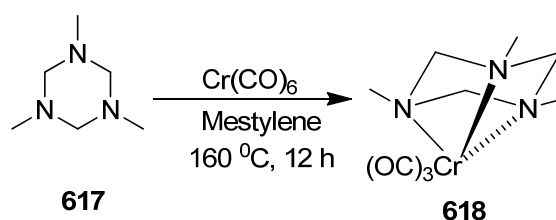
### II.5.2 Préparation des agents de transfert

L'agent de transfert naphthalène chrome tricarbonyle que nous avons utilisé et essayé a été préparé avec beaucoup de difficulté malgré la description dans la bibliographie de sa synthèse avec un rendement de 70%.<sup>257</sup>

**Tableau 19:** Conditions utilisées pour préparer le naphthalène chrome tricarbonyle **568**

Solvant	Conditions	Temps	Rendement	Dans la bibliographie
Bu <sub>2</sub> O: THF 9:1	160 °C	72 h	7% (F Rose)	70% (E. Kundig)
Bu <sub>2</sub> O: THF 9:1	160 °C	72 h	0%	70% (E. Kundig)
Bu <sub>2</sub> O: THF 9:1	150 °C, 100 W, 15 bar	2 h	0%	-
Bu <sub>2</sub> O: THF 1:1	150 °C, 100 W, 15 bar	2 h	0%	-

Pour cela, nous avons cherché dans la littérature une alternative au naphthalène chrome tricarbonyle et nous avons décidé de préparer le complexe 1,3,5-triméthyltriazacyclohexane chrome tricarbonyle **618** en utilisant la méthode décrite dans la bibliographie (Schéma 92). En effet le 1,3,5-triméthyltriazacyclohexane **617** est utilisé pour décomplexer des arène chrome tricarbonyle tels que **613** (Schéma 93) mais le complexe 1,3,5-triméthyltriazacyclohexane chrome tricarbonyle **618** peut transférer son groupe chrome tricarbonyle sur une amine.<sup>258</sup> Ceci nous permettait d'avancer sur la détermination structurale du complexe **616**.

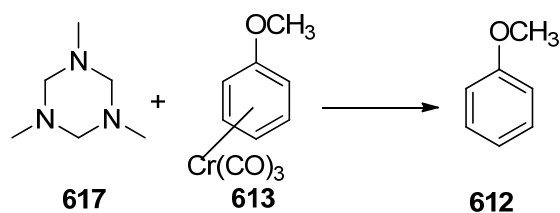


**Schéma 92**

<sup>257</sup> Desbry, V; Kundig, E-P *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 1288-1297

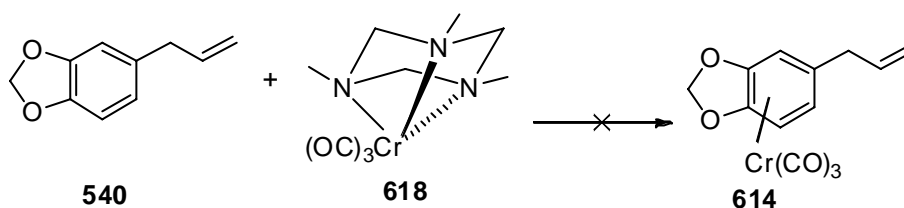
<sup>258</sup> N.L. Armanasco, M.V Baker, M.R. North, B.W. Skelton and A.H. White, *J.Chem.Soc, Dalton Trans*, **1997**, 1363-1368.





**Schéma 93**

Ce type d'agent de transfert est utilisé pour transférer le groupement tricarbonyl sur une fonction amine comme la pyridine<sup>258</sup> mais n'est pas répertorié pour transférer le groupe chrome tricarbonyl sur un cycle aromatique. Cependant le cycle aromatique du safrole **540** est enrichi en électrons, nous avons donc voulu savoir si ce transfert pourrait néanmoins avoir lieu. Nous avons donc essayé d'utiliser cet agent de transfert tout d'abord avec le safrole **540** (schéma 94, Tableau 20).

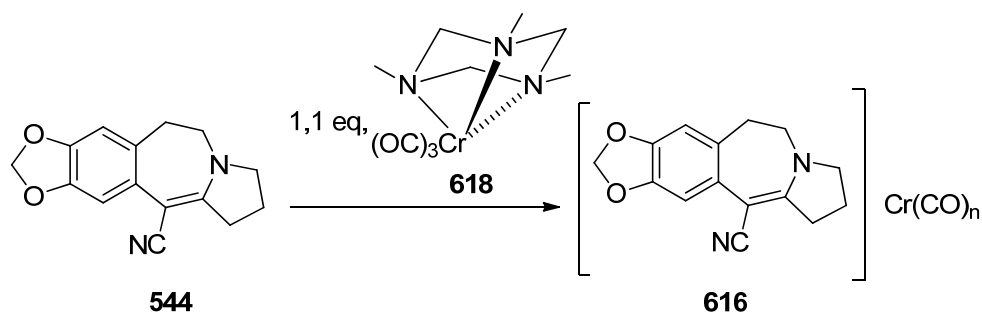


**Schéma 94**

**Tableau 20 :** Conditions utilisées pour la réaction du safrole **540** avec le complexe **618** à température ambiante

Solvant	Temps
Et <sub>2</sub> O : THF 9 : 1	24 h
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h
THF	12 h
Acétone	12 h

Aucune des conditions utilisées n'a conduit à la formation d'un complexe de tricarbonyl chrome du safrole dont la coloration jaune est caractéristique. Parallèlement nous avons essayé d'utiliser cet agent de transfert avec le tétracycle nitrile **544** (schéma 95, Tableau 21). La formation d'un complexe de chrome du tétracycle nitrile à 50 °C en 12 h est effectuée avec un rendement de 60% (Entrée 2, Tableau 21). Ce complexe possède la coloration jaune caractéristique des complexes arène- tricarbonyl chrome.

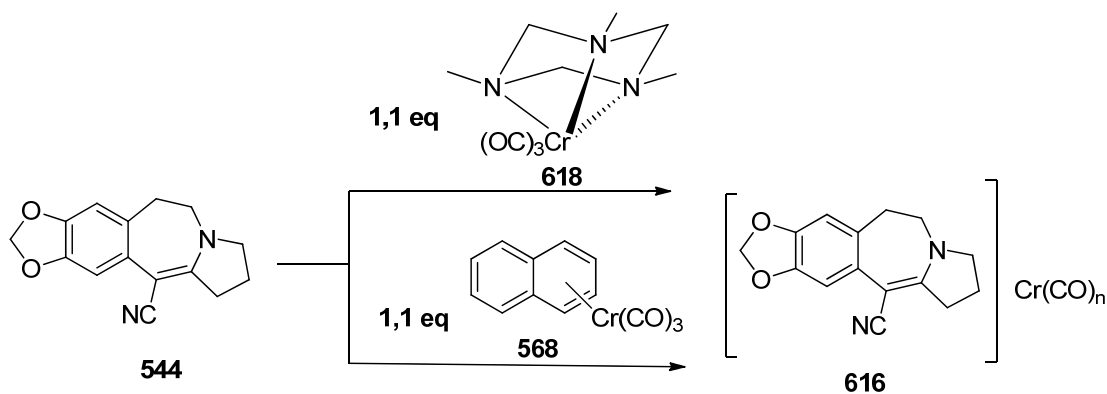


**Schéma 95**

**Tableau 21** : Conditions utilisées pour former le complexe pyrrolobenzazépine chrome tricarbonyl **616** avec le complexe **618** dans le THF

Entrée	Température	Temps	Rendement %
1	TA	24 h	0
2	50	12 h	60
3	TA	12 h	0

Ce complexe préparé à partir de **618** a des caractéristiques spectrales identiques à celui préparé en utilisant le naphthalène-chrome tricarbonyl **568** comme agent de transfert (Schéma 96).



**Schéma 96**

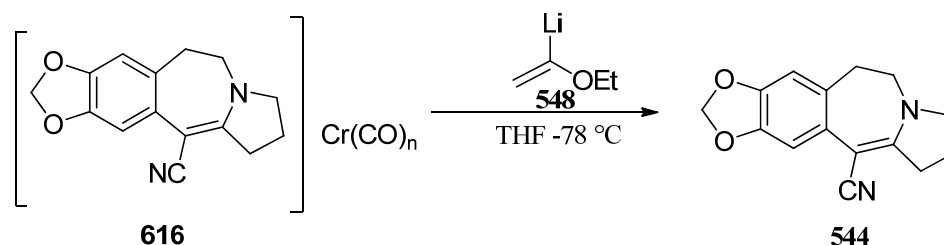
D'après ces résultats nous pouvons penser que le motif chrome tricarbonyl n'est pas complexé avec l'aromatique mais avec la fonction nitrile du tétracycle. En effet, le  $tmach-Cr(CO)_3$  **618** n'a pas fourni le complexe **614** en réagissant avec le safrole **540** (schéma 94) mais a fourni le complexe **616** avec l'énaminonitrile **542** (schéma 96). Parallèlement, nous

avons entrepris des études cristallographiques pour déterminer sans ambiguïté la nature de ce complexe **616**.

### II.5.3 Tentatives de fonctionnalisation du complexe d'énaminonitrile-chrome **616**

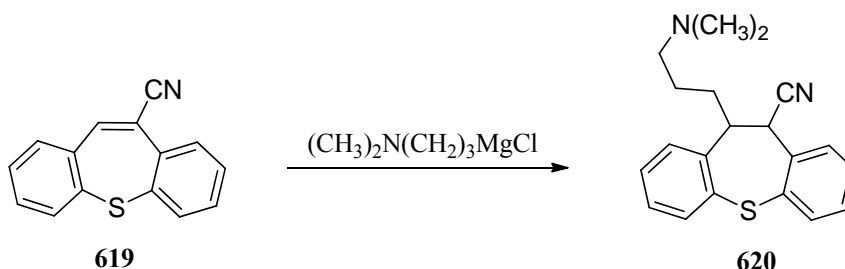
Après avoir préparé le complexe tricarbonyle chrome **616** nous avons décidé d'engager ce complexe en réaction en espérant avoir activé la fonction ène-nitrile et ainsi pouvoir additionner les deux carbones manquants soit en 1-4 soit en 1-2.

L'addition de l'éthoxyvinylolithium **548** (formé *in situ* par réaction du *tert*-butyllithium avec l'éther de vinyle et d'éthyle) sur le complexe tricarbonyle chrome **616** de l'énaminonitrile à -78 °C ne conduit pas à l'adduit mais à l'énaminonitrile **544** décomplexé (schéma 97).



*Schéma 97*

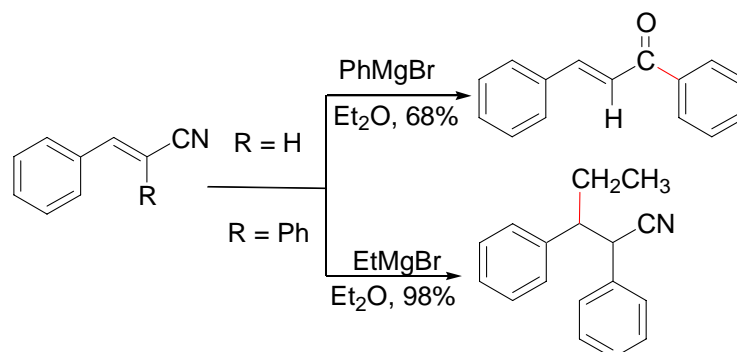
Les réactifs de Grignards sont les premiers organométalliques non stabilisés qui réagissent en additions conjuguées par exemple sur l'alcène-nitrile **619** qui peut être vu comme analogue soufré et vinylogue de notre énamino-nitrile **544**. L'addition 1,4 est favorisée en absence de catalyseurs pourvu que l'alcène-nitrile contienne une substitution aromatique comme dans la réaction du composé **619** qui fournit le composé **620** (Schéma 98).<sup>259</sup>



*Schéma 98*

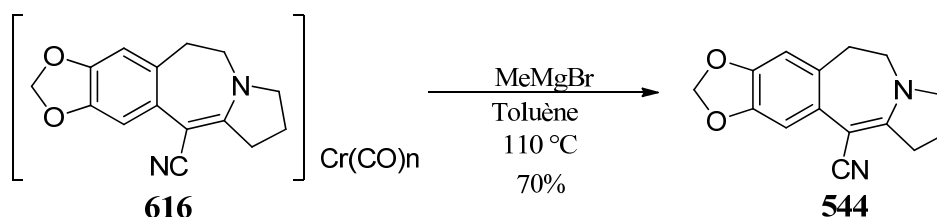
259 K. Sindelar, J. Hulubek, M. Ryska, E. Svatek, J. Urban, J. Grimova, I. Cervena, M. Hrubantova, M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, 48, 1187.

En l'absence de ce groupe aromatique l'addition a lieu en 1,2 sur la fonction nitrile (schéma 99).



**Schéma 99**

En appliquant les conditions précédentes, nous n'avons pas réussi à obtenir la molécule attendue et nous avons obtenu une simple décomplexation du composé **616** en tétracycle **544** (Schéma 100).



**Schéma 100**

Ainsi, la complexation du tétracycle **544** par le chrome tétracycle n'a pas activé le système énamionitrile comme attendu. Cependant, l'électronégativité du nitrile a changé comme attesté par les valeurs de déplacement chimique en RMN du carbone 13, un shift de 96,7 ppm vers les champs faible étant observé pour le carbone C-3 du tétracycle complexé **616** (tableau 18, entrée 1). Néanmoins ce changement d'électronégativité n'a pas permis, dans le temps imparti, de trouver une réactivité adaptée à la transformation souhaitée de ce complexe.

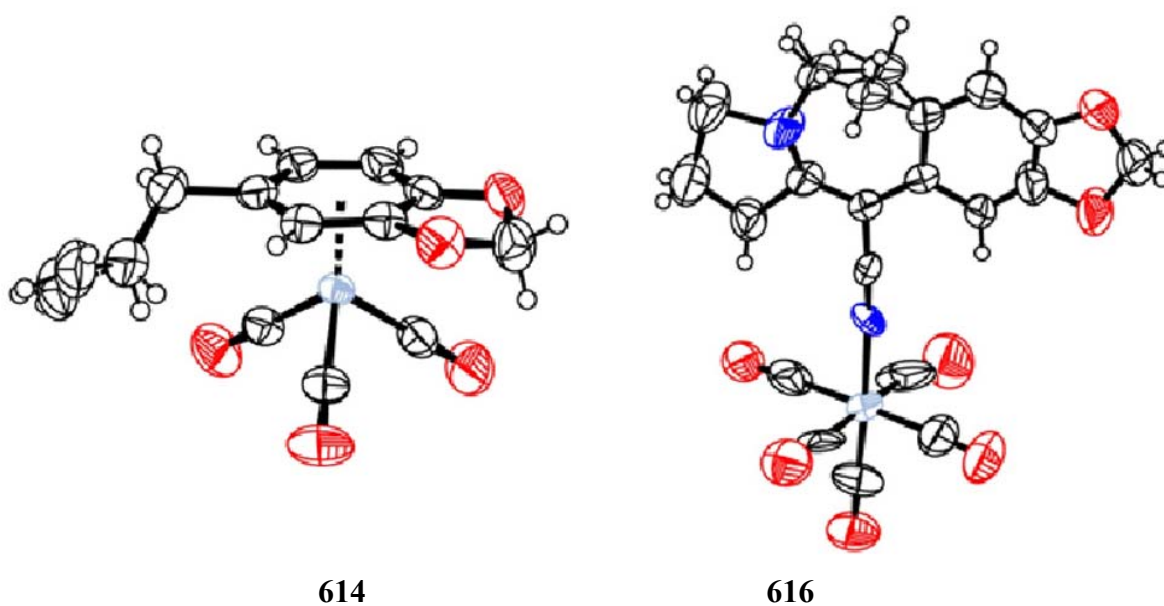
## II.6 Caractérisation du complexe **616** par analyses cristallographiques

Plusieurs essais de recristallisation du complexe pyrrolobenzazépine chrome tricarbonyl **616** ont été réalisés par la technique de cuve avec plusieurs solvants à -30 °C en utilisant les mélanges de solvant acétate d'éthyle / pentane ; dichlorométhane / pentane et

éther / pentane. Nous avons recristallisé le complexe de chrome-safrole **614** en utilisant le mélange acétate d'éthyle / pentane. La structure cristallographique a été déterminée avec la collaboration de Pascal Retailleau à l'ICSN (Figure 36).

Les cristaux du composé **616** sont analysés comme les cristaux du tétracycle nitrile **544** par diffraction des rayons X à une température de 193 °K avec une longueur d'onde de 1,54 Å. Ils sont monocliniques. Les cristaux du safrole-chrome **614** ont été analysés par diffraction des rayons X à température 293 °K avec longueur d'onde de 0.710 Å et sont aussi monocliniques

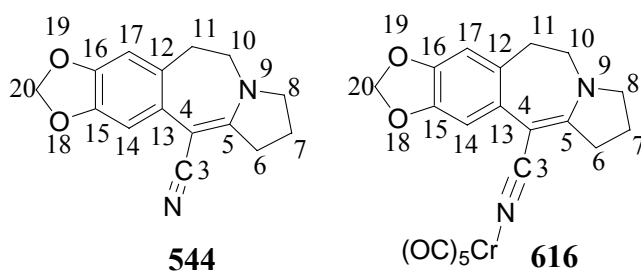
Les structures déterminées des cristaux **614** et **616** sont reportées dans la figure 36. Le complexe du safrole porte un groupe chrome tricarbonyle sur le noyau aromatique comme attendu. En revanche, le complexe de chrome du tétracycle **616** porte un groupe pentacarbonyle chrome sur la fonction nitrile, ce qui était inattendu puisqu'il a été préparé avec un agent de transfert portant un groupe chrome tricarbonyle.



*Figure 36*

Les données cristallographiques du système énamionitrile du tétracycle **544** et de son complexe de chrome **616** sont reportées dans le tableau 22 (entrées 13-16).

**Tableau 22 : Données des longueurs de liaisons des composés **544** et **616****



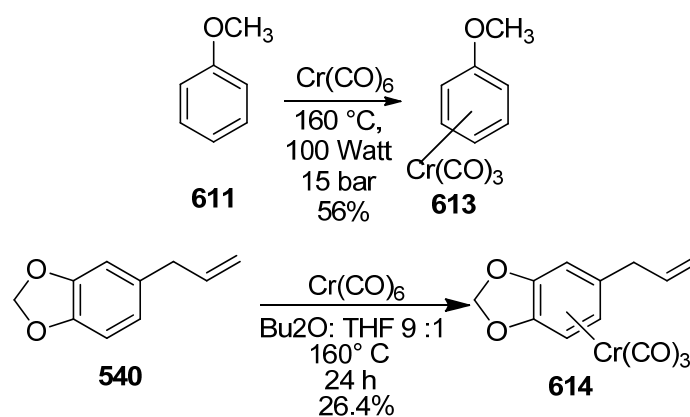
Entrée	Liaisons	Longueurs de liaisons Å <b>544</b>	Longueurs de liaisons Å <b>616</b>
1	C20-O19	1.4271(4)	1.41(3)
2	C20-O18	1.4347(4)	1.44(3)
3	C16-O19	1.3734(3)	1.44(3)
4	C15-O18	1.3777(3)	1.37(3)
5	C16-C15	1.3851(4)	1.27(3)
6	C16-C17	1.3758(3)	1.39(4)
7	C15-C14	1.3746(4)	1.30(3)
8	C14-C13	1.4219(3)	1.41(3)
9	C17-C12	1.4107(4)	1.41(3)
10	C12-C13	1.5026(4)	1.5(3)
11	C12-C11	1.4109(4)	0.99(6)
12	C13-C4	1.4802(4)	1.38(3)
13	C4-C3	1.4243(3)	1.42(3)
14	C4-C5	1.3892(4)	1.39(3)
15	C3-N21	1.1648(3)	1.15(3)
16	C5-N9	1.3418(3)	1.22(3)
17	C8-N9	1.4650(4)	1.66(3)
18	C10-N9	1.4551(4)	1.47(3)
19	C11-C10	1.5335(4)	1.52(10)
20	C6-C5	1.5131(4)	1.6(3)
21	C6-C7	1.5383(4)	1.5(4)
22	C8-C7	1.5296(5)	1.65(4)

Les données cristallographiques ont montré qu'il n'y a pas de différences significatives entre le tétracycle pyrrolobenzazépine **544** et le complexe pentacarbonyl chrome-pyrrolobenzazépine **616** à l'exception de la liaison C5-N9 qui est légèrement raccourcie de 0.12 Å dans le complexe **616**. En comparant les longueurs de liaisons clés nous notons que la liaison de C3-N21 dans le composé **544** est de 1,165 Å et dans le composé **616** cette liaison est de 1,15 Å, la liaison C4-C3 mesure 1,42 Å dans le tétracycle **544** et également 1,42 Å dans le complexe **616**. De même, la liaison C4-C5 (entrée 14) n'est pas perturbée par la formation du complexe de chrome. Il semble donc que la complexation à la fonction nitrile n'ait pas finalement affecté la distribution électronique du motif ène-nitrile.

En comparant les longueurs de liaison de Cr et des groupements carbonyle des deux complexes, nous trouvons les données suivantes pour les longueurs de liaisons C=O du complexe du tétracycle **614** : 1,12, 1,14, 1,15, 1,21 et 1,22 Å et pour les liaisons C=O du complexe du safrole **611** : de 1,14, 1,14 et 1,15 Å. Nous ne trouvons donc pas non plus de différence significative pour les carbonyles ligandés au chrome des deux complexes.

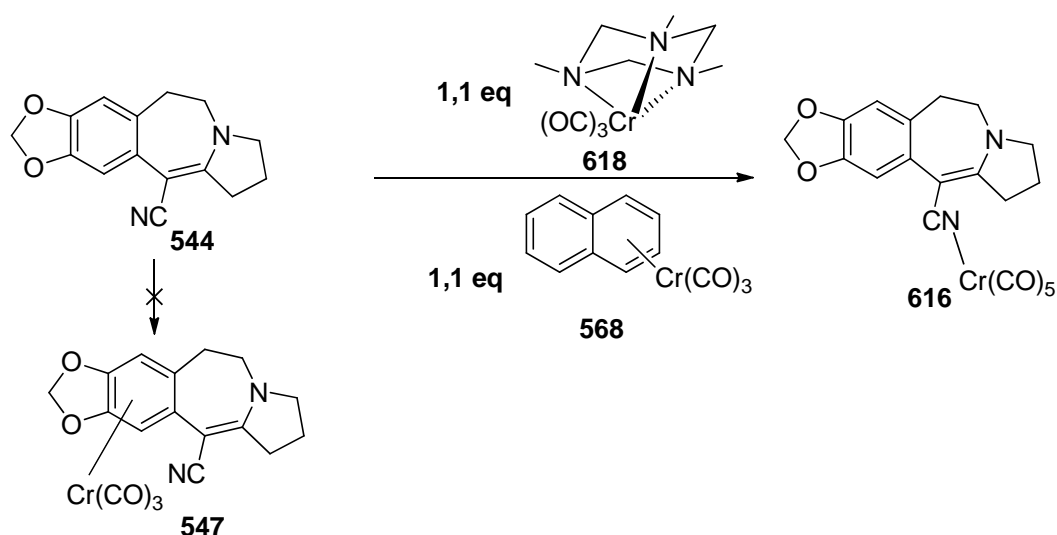
## II.7 Conclusion et perspectives

Nous avons réussi à synthétiser plusieurs complexes de chrome à partir de l'anisole et du safrole comme modèles en utilisant les conditions thermodynamiques (schéma 101).



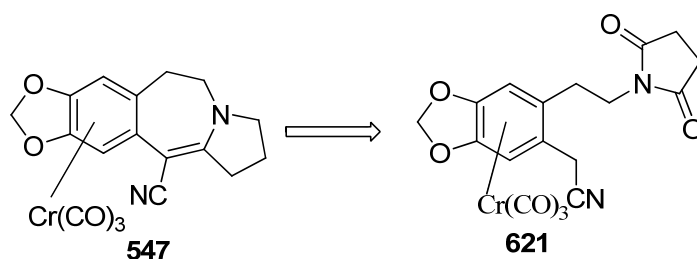
**Schéma 101**

Nous avons utilisé tout d'abord le naphthalène chrome tricarbonyle **568** puis l'agent de transfert 1,3,5-triméthyltriazacyclohexane tricarbonyle chrome **618** pour synthétiser le complexe **616**. En utilisant ces deux agents de transfert, nous avons obtenu un complexe original du chrome pentacarbonyle au lieu de chrome tricarbonyle. Mais nous n'avons pas obtenu la molécule souhaitée **547** à partir du composé énaminoitrile **544**, l'effet de la complexation par le chrome n'ayant pas activé le système énaminoitrile. En effet les études de diffractions des rayons X ont montré que nous avons formé le complexe chrome pentacarbonyle ligandé à la fonction nitrile **616**. Cependant, l'activation recherchée du système éne-nitrile du tétracycle **544** n'a pas été obtenue et nous n'avons pas réussi à additionner un nucléophile carboné pour introduire les futurs carbones C1 et C2 pour former le cycle D de la céphalotaxine (schéma 102).



*Schéma 102*

Cette étude nous a permis de déterminer la structure du complexe saffrole chrome tricarbonyle et celle du complexe du tétracycle chrome pentacarbonyle. Pour palier ce problème d'inertie chimique du complexe chrome pentacarbonyle **616**, nous pourrions envisager de former le complexe de l'intermédiaire imide **621** portant une fonction  $\text{CH}_2\text{CN}$  avant sa cyclisation en tétracycle **547** (schéma 103). En effet, la présence d'une fonction nitrile non conjuguée ne semble pas délétère pour obtenir un complexe arène-chrome tricarbonyle, ainsi que les travaux de l'équipe du Dr Eric Rose l'ont démontré (voir schéma 85, p 152).



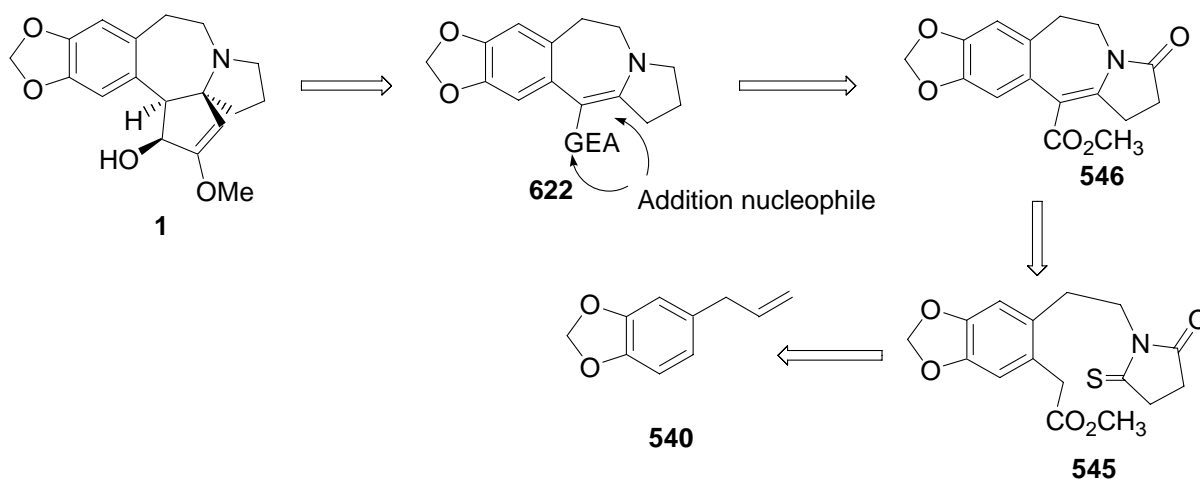
*Schéma 103*



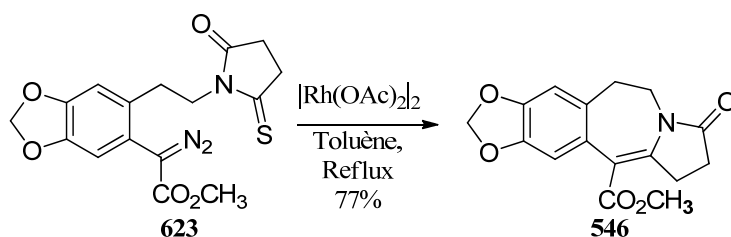
## **III Chapitre 2: Formation d'un cycle pyrrolobenzazépine**

### III.1 Stratégies de formation du cycle D

Dans la stratégie développée par notre équipe, il a été proposé d'accéder à la céphalotaxine **1** par l'introduction, en C5 ou en C3, d'un motif comportant les atomes C1 et C2 nécessaires à la formation du cycle D sur un intermédiaire tricyclique de type ABC portant une fonction ester **546** (Schéma 104). En effet, cet intermédiaire a été préparé de façon expéditive en 7 étapes à partir du safrol **540**, mais avec un rendement modeste pour la cyclisation du monothioimide **545** de 22%. La synthèse de l'intermédiaire clé **546** a été découverte dans notre laboratoire par le Dr. E. R. de Oliveira au cours de ses travaux de thèse et puis mise au point par le Dr L. Keller.<sup>260,231</sup> Celle-ci s'effectue en huit étapes à partir du safrol **540** avec un rendement global de 5,9%. L'ester amide **546** peut être transformé en dérivé **622** portant une fonction ester ou aldéhyde susceptible d'une addition nucléophile en 1,2 ou en position 1,4 vinylogue.

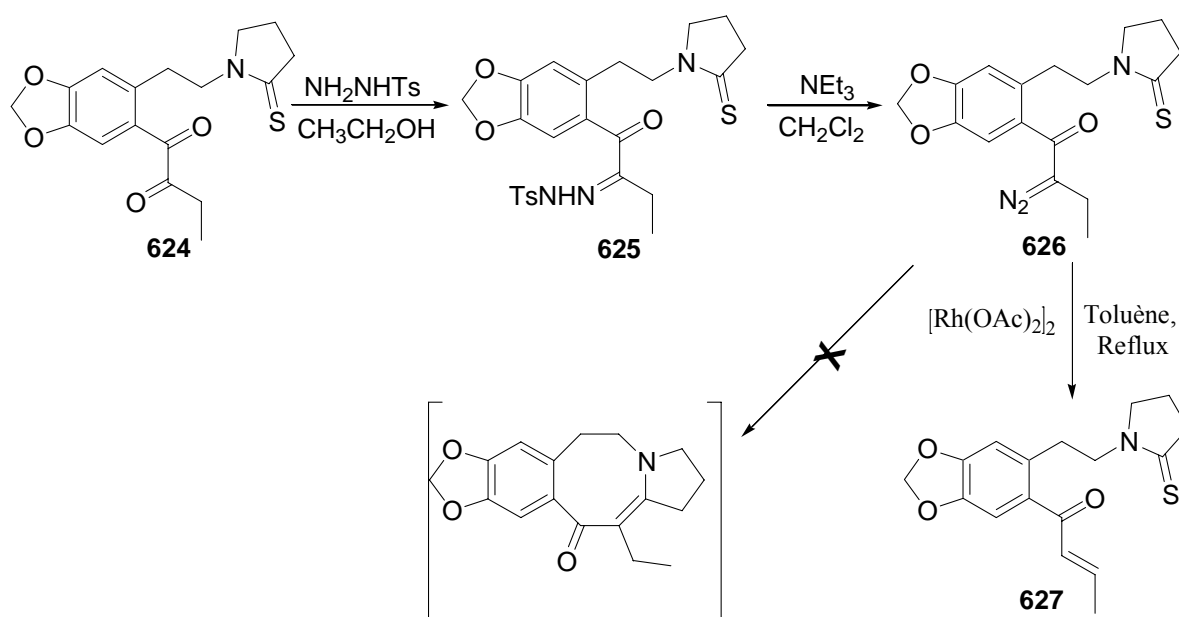


Cet intermédiaire ester **546** avait été préparé par l'équipe de Danishefsky par une séquence beaucoup plus longue par cyclisation du composé **623** avec l'acétate de rhodium catalytique au reflux en toluène avec un rendement de 77% (Schéma 105).



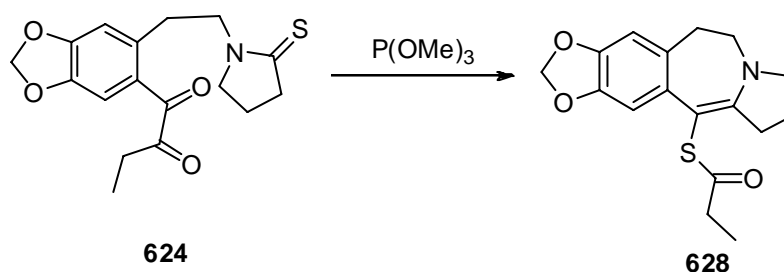
260 Thèse Dr. Eduardo Rolim de Oliveira, Université Paris Sud, 1997, p 57

Cependant, leurs efforts pour développer cette cyclisation avec un intermédiaire comportant la chaîne de 4 carbones nécessaires pour former le cycle D ont été vains. A partir du composé **624** transformé en tosylhydrazone **625** puis en diazo **626** correspondant et par traitement dans les conditions précédentes, le composé **627** portant une chaîne buténone est obtenu au lieu de la molécule souhaitée qui serait issue de l'insertion de carbène formant un cycle à 8 chaînons (schéma 106).<sup>261</sup> Si la tosylhydrazone s'était formée avec l'autre fonction carbonyle, c'est une benzazépine qui aurait pu être formée comme probablement souhaité.



*Schéma 106*

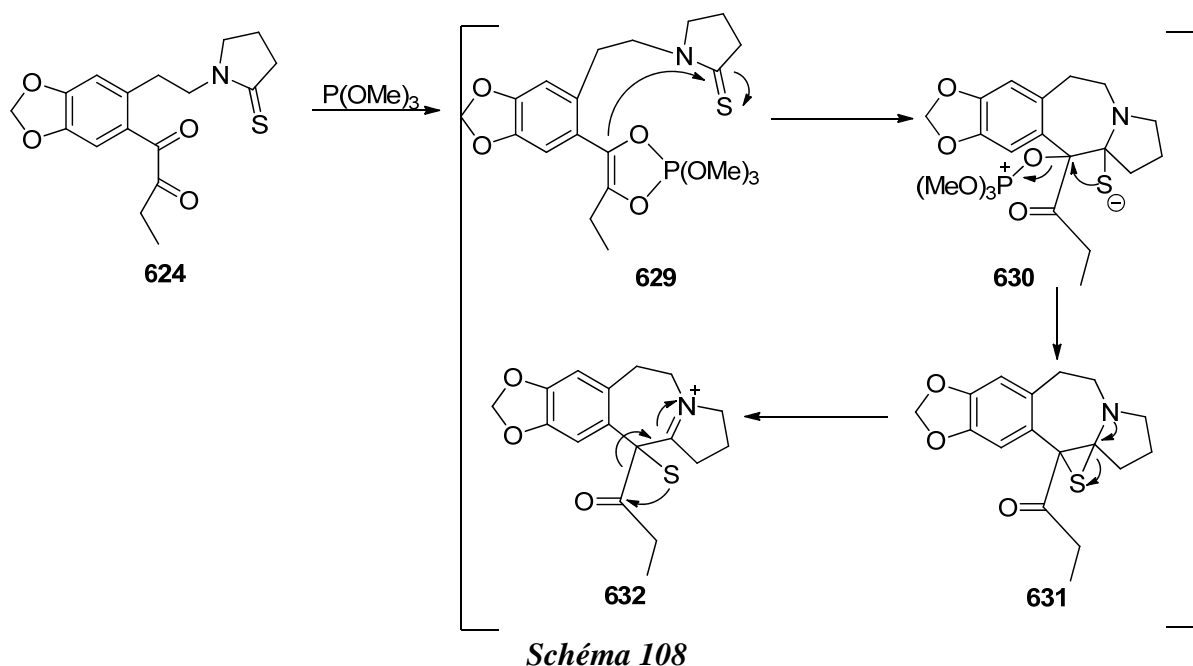
D'autre part, la cyclisation de la dione **624** au moyen de triméthylphosphite conduit à un produit de réarrangement **628** (schéma 107).



*Schéma 107*

<sup>261</sup> F. G. Fang, M. E. Maier, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 831-838.

Le mécanisme possible serait que le triméthyle phosphite ait induit un réarrangement puis la réduction de la fonction dicétone par le triméthyle phosphite fournirait l'ène-diolate **629**. La deuxième étape est l'addition d'un énolate sur le thiolactame **630**, ensuite la formation d'un episulfure **631** qui subit un réarrangement en iminium **632** pour donner le composé **628** (Schéma 108).



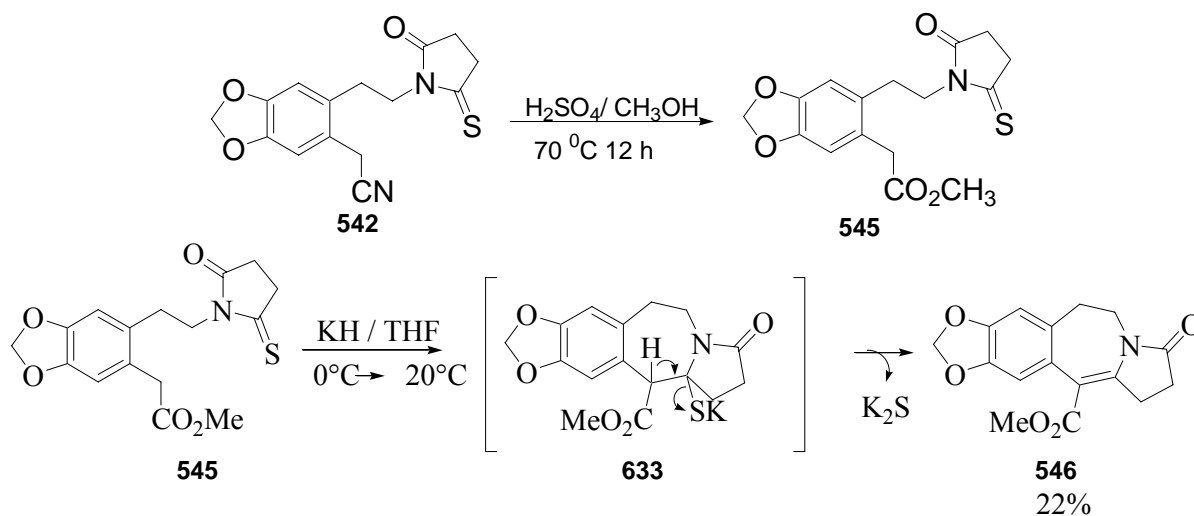
Notre objectif dans ce travail est d'améliorer si possible la réaction de cyclisation du monothioimide ester **545** afin de valoriser ce synthon en vue de la synthèse de la céphalotaxine par ajout des deux carbones manquants pour former le cycle D de la CET **1**.

### III.2 Formation de l'unité de type énamidoester **546**

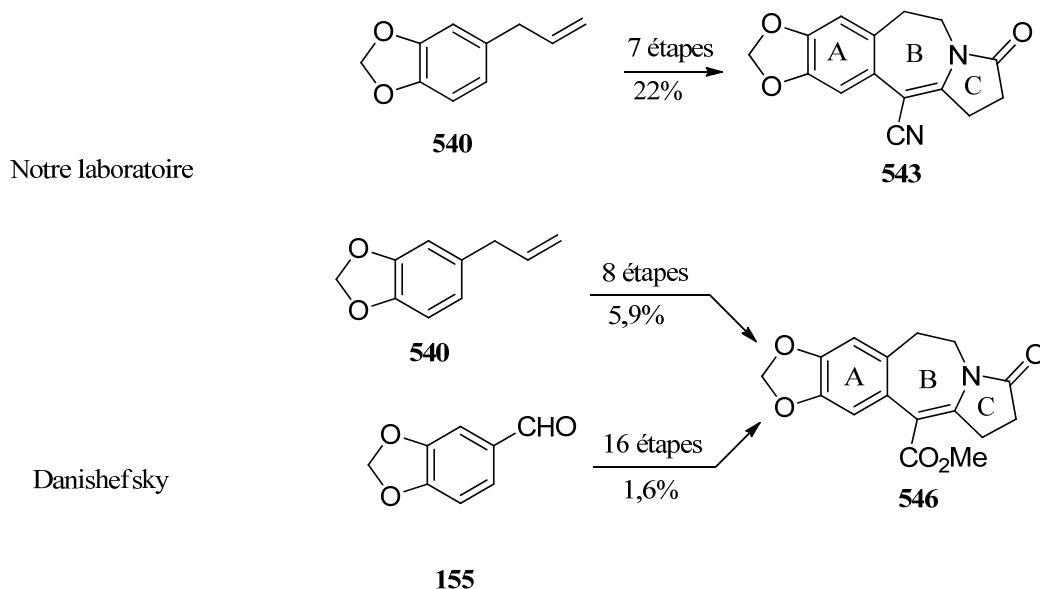
La synthèse de l'énamidoester **546** prend suite de la synthèse décrite dans les schémas 68 et 69 (p 140-141). Pour cela le dérivé ester de méthyle **545** a été formé à partir du monothioimide-nitrile correspondant **542** par action du méthanol en milieu acide concentré et reflux pendant 24 heures.

Par analogie avec la cyclisation du composé nitrile monothioimide **542**, les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées. Le monothioimide ester **545** conduit au composé **546** comportant le squelette ABC de la céphalotaxine avec 22% de rendement en présence d'un excès d'hydrure de potassium. Cette cyclisation implique probablement l'attaque intramoléculaire de l'anion benzylique issu de **545** sur la fonction thioimide pour conduire à l'intermédiaire **633** qui évolue vers le produit final *via* une deuxième déprotonation et une

extrusion concomitante de  $K_2S$  dont la précipitation dans le milieu déplace complètement la réaction (schéma 109).



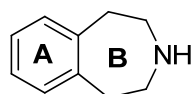
Nous avons préparé l'ester de méthyle **546** correspondant avec un rendement global de 5,9% à partir du safrol **540** en reprenant le protocole précédemment développé. A titre de comparaison, l'ester **546** avait été synthétisé par Danishefsky en 16 étapes avec un rendement global de 1,6% à partir du pipéronal **155** (schéma 110).



### III.3 Occurrence et méthodes de synthèse du motif benzazépine

#### III.3.1 Importance du motif benzazépine dans les molécules bioactives

Le motif 3-benzazépine **634** étant le cœur des stratégies d'accès à la céphalotaxine **1**, nous nous sommes naturellement intéressés aux méthodes de synthèses de ce motif dont nous présentons un aperçu dans ce paragraphe. Le motif 3-benzazépine **634** est fréquent dans les molécules bioactives (Figure 37). Un de nos objectifs étant de former plus efficacement le tétracycle **546** portant une fonction ester. Nous avons donc recherché les différentes méthodes de préparation de ce motif 3-benzazépine.

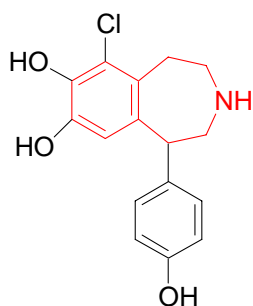


3-Benzazépine

**634**

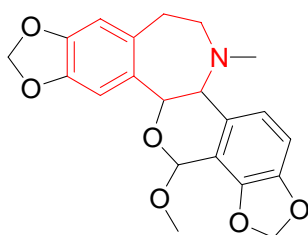
*Figure 37*

Dans les exemples de médicaments qui contiennent un motif 3-benzazépine **634** présentés dans la figure 38, on remarque que leurs activités biologiques sont très diversifiées : anti-hypertensive comme le Fenoldopam **635**, sérotoninergique comme le Lorcaserin **636**, sédatif et antitussif comme le Rhoeadine **637**, et anti-angine de poitrine comme l'ivabardine **638**. Il est donc important de développer une synthèse efficace de ce motif.



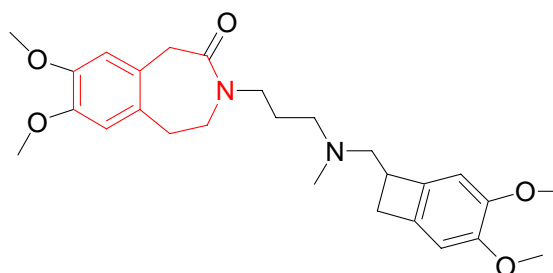
**635**

Fenoldopam  
Agoniste Partiel D1



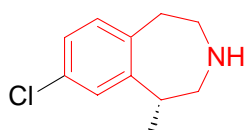
**637**

Rhoeadine  
Sédatif et Antitussif



**638**

Ivabardine  
Anti Angine de Poitrine (FDA, 2005)



**636**

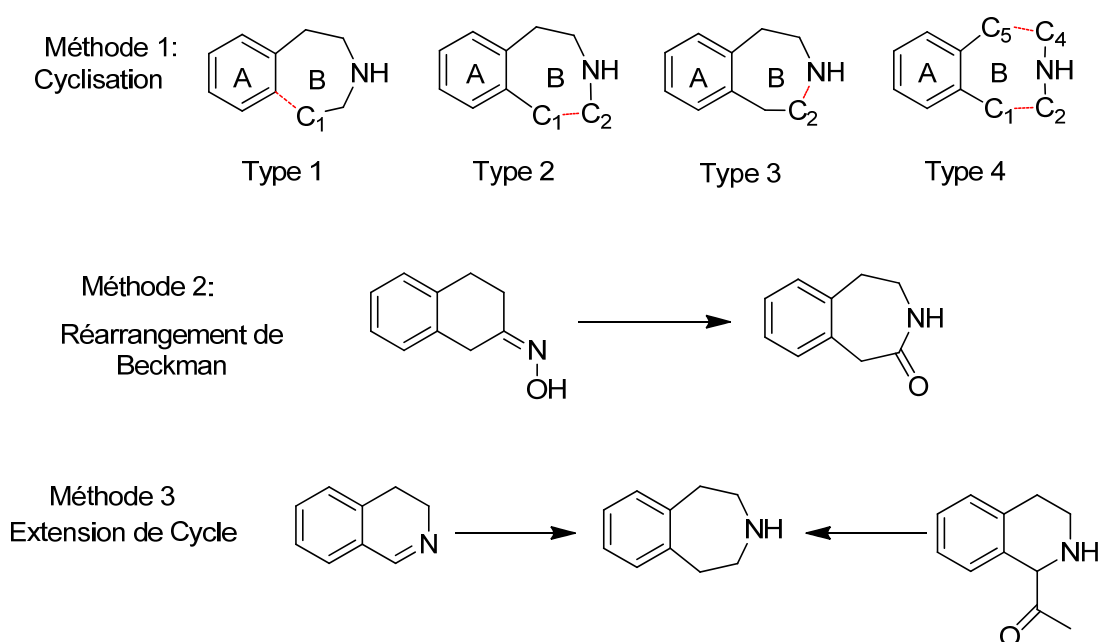
Lorcaserin (FDA, 2012)  
Sérotonergique

*Figure 38*

### III.3.2 Méthodes de construction du motif 3-benzazépine

Trois grandes méthodes existent dans la littérature pour former le motif 3-benzazépine par cyclisation, par réarrangement ou par agrandissement de cycle.

La première méthode procède par cyclisation et il existe quatre types de cyclisations dépendant du site de déconnection de cycle B de la benzazépine **634**. La deuxième méthode implique un réarrangement et la troisième une extension de cycle. Elles sont illustrées schématiquement ci-dessous (Schéma 111).



*Schéma 111*

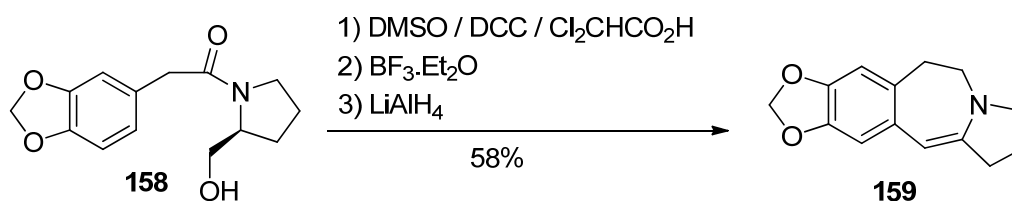
Ces différentes méthodes de construction de motif 3-benzazépine **634** sont utilisées dans la bibliographie et en particulier pour la synthèse de la céphalotaxine.

### III.3.3 Exemples de constructions de motif benzazépine

#### III.3.3.1 Exemples de cyclisation (Méthode 1)

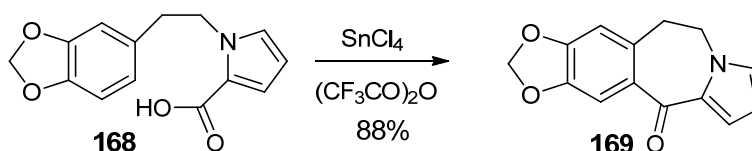
La cyclisation de type 1, c'est-à-dire en utilisant la déconnection Ar-C est la plus utilisée pour la synthèse de céphalotaxine. Nous pouvons remarquer que la cyclisation de type 1 a été utilisée dans 14 synthèses sur 23 synthèses racémiques et également pour 17 synthèses asymétriques sur 20. Par exemple, la synthèse de Weinreb de la céphalotaxine **1** comporte une cyclisation de type 1. La transformation du dérivé **158** commence par une oxydation de la fonction alcool qui fournit l'aldéhyde intermédiaire qui en présence d'acide de Lewis réagit par une acylation de type Friedel-Crafts pour former le cycle benzazépine. La

séquence se termine par une réduction par action de l'hydruire de lithium et d'aluminium conduisant à l'énamine **159** (Schéma 112).



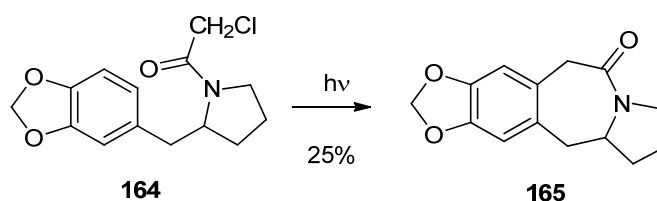
*Schéma 112*

Un deuxième exemple de cyclisation de type 1 est tiré de la synthèse formelle de la céphalotaxine **1** de Weinstein qui accède à l'unité **169** par acylation de Friedel-Crafts (Schéma 113) avec un bon rendement en utilisant l'acide de Lewis SnCl<sub>4</sub> en présence d'anhydride trifluoroacétique.



*Schéma 113*

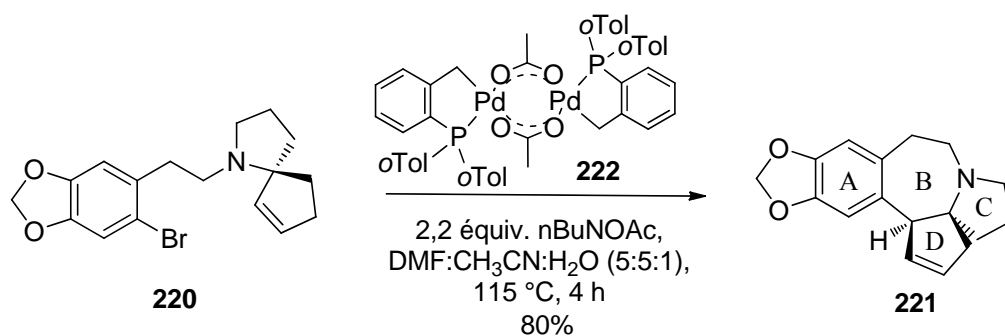
Un autre exemple de type de cyclisation de type 1 est utilisé par Dolby, la cyclisation est effectuée en conditions photochimiques mais cette méthode d'acylation radicalaire est moins efficace (Schéma 114).



*Schéma 114*

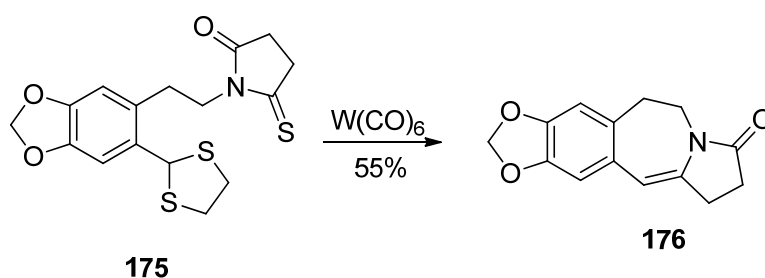
Un quatrième exemple de cyclisation de type 1 se trouve dans la synthèse de céphalotaxine **1** développée par Tietze qui a utilisé la réaction de Heck et le catalyseur de Hermann pour accéder au tétracycle ABCD **221** (Schéma 115). Plusieurs groupes ont utilisé cette cyclisation comme Suga et Yoshida, Mori et Hayes (voir schémas 168, p 209).





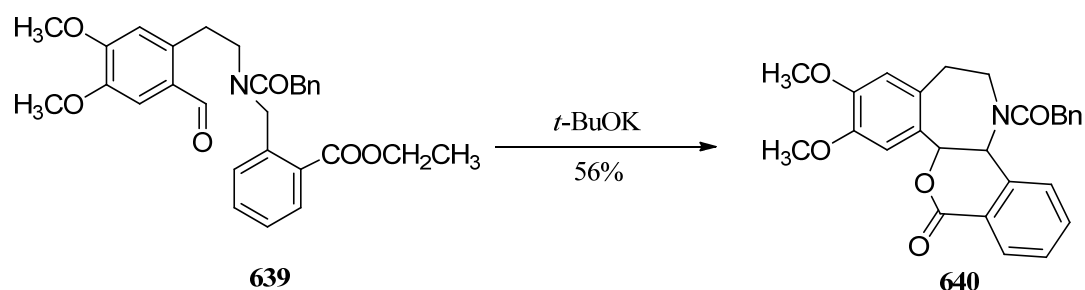
**Schéma 115**

La cyclisation de type 2 n'est pas très commune en synthèse. L'unique exemple pour la synthèse de la céphalotaxine **1** appliqué pour la synthèse de l'intermédiaire **176** a été développé par Danishefsky. Cette cyclisation procède probablement par une insertion de carbène (Schéma 116).



**Schéma 116**

Le deuxième exemple de cyclisation de type 2 est développé par Shamma dans son approche de la synthèse d'un analogue de l'alcaloïde rhœadine (schéma 117).<sup>262</sup> La condensation intramoléculaire de l'anion benzylique du composé **639** suivie d'une transestérification intramoléculaire fournir la 3-benzazépine **640**



**Schéma 117**

262 M. Shamma, L. Töke, *Chem. Commun.*, **1975**, 740

C2 est cruc

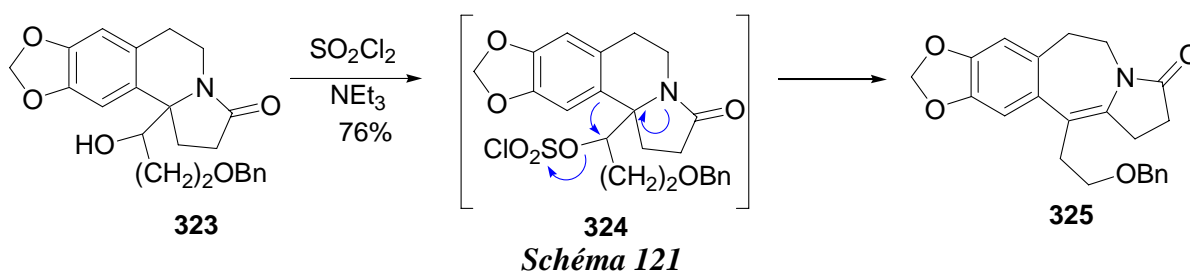
The reaction scheme shows the hydrogenation of compound **641** using  $\text{H}_2$  and  $\text{Pd/C}$  to form compound **642**. Compound **641** is a complex polycyclic molecule featuring a benzene ring fused to a cyclopentadienone, which is further fused to a bicyclic system containing a benzyl-protected nitrogen. Compound **642** is the corresponding saturated product where the nitrogen is deprotected to a secondary amine (HN). Compound **643** is an isomer of **642**, and the equilibrium between them is indicated by a double-headed arrow.

agement de ex

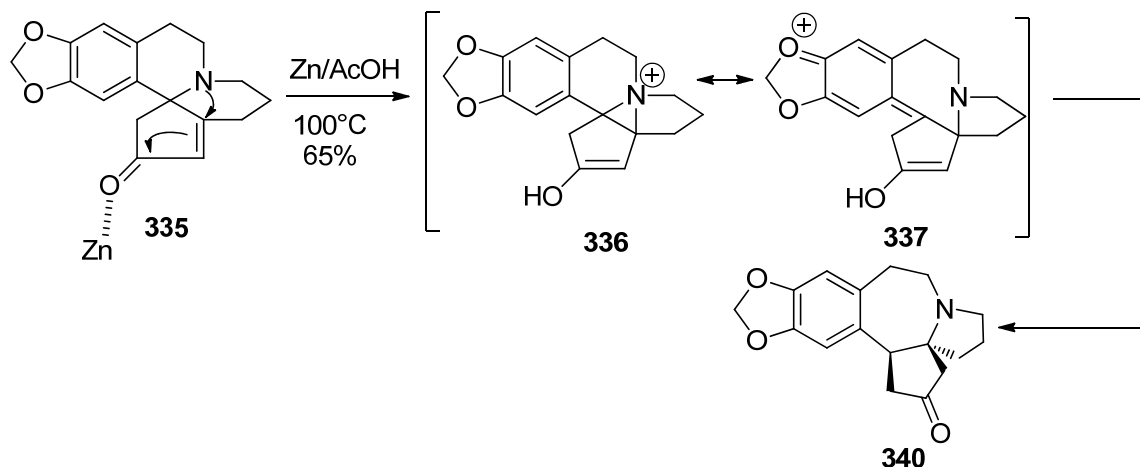
La méthode 2 est basée sur le réarrangement de Beckmann.

### III.3.3.3 Exemples d'extension de cycle (Méthode 3)

Deux exemples de formation de 3-benzazépines par extension de cycle (méthode 3) ont été développés pour la synthèse de la céphalotaxine. Le premier exemple a été employé par Nagasaka en 2002 (schéma 121).<sup>194</sup> L'extension du cycle est effectuée par le réarrangement de Stevens, après la formation du sel de sulphonium **324** en présence d'une base.



Le deuxième exemple a été décrit par Li en 2003.<sup>195</sup> Le traitement de l'énone **335** par du zinc en présence d'acide acétique a permis l'extension de cycle par fragmentation de l'aziridinium **336** conduisant à la cétone spirocyclique **340** avec 65% de rendement (schéma 122).



### III.4 Stratégie développée pour la construction du motif 3-benzazépine

Au laboratoire, une des stratégies d'accès à la céphalotaxine consiste à former le cycle B par création de la liaison C4-C5 qui a été uniquement utilisée par Danishefsky. Au cours de ce travail, l'accès aux unités tétracycliques qui portent une fonction nitrile **543** et une

fonction ester **546** a été étudié en particulier car le rendement en tétracycle ester **546** est trop faible (22%, schéma 109, p 171).

Afin de développer la cyclisation en ester **546**, nous avons décidé d'abord de modifier la méthode de cyclisation du précurseur nitrile **542**. En effet la cyclisation développée dans notre laboratoire est basée sur la cyclisation anionique d'un monothioimide **542** qui est préparé par action du réactif de Lawesson sur l'imide **564**. Cette méthode est peu sélective et ne forme pas seulement le monothioimide **542** nécessaire à la cyclisation mais également un produit secondaire, le dithioimide **565** avec un rendement de 13% (accompagné d'un sous-produit très malodorant du soufre qui se forme). Notre but est de développer une méthode plus efficace et plus rapide, sans passer par le monothioimide **542**, ce qui éviterait l'utilisation du réactif de Lawesson et permettrait de réaliser la cyclisation directe de l'imide **564** (schéma123).

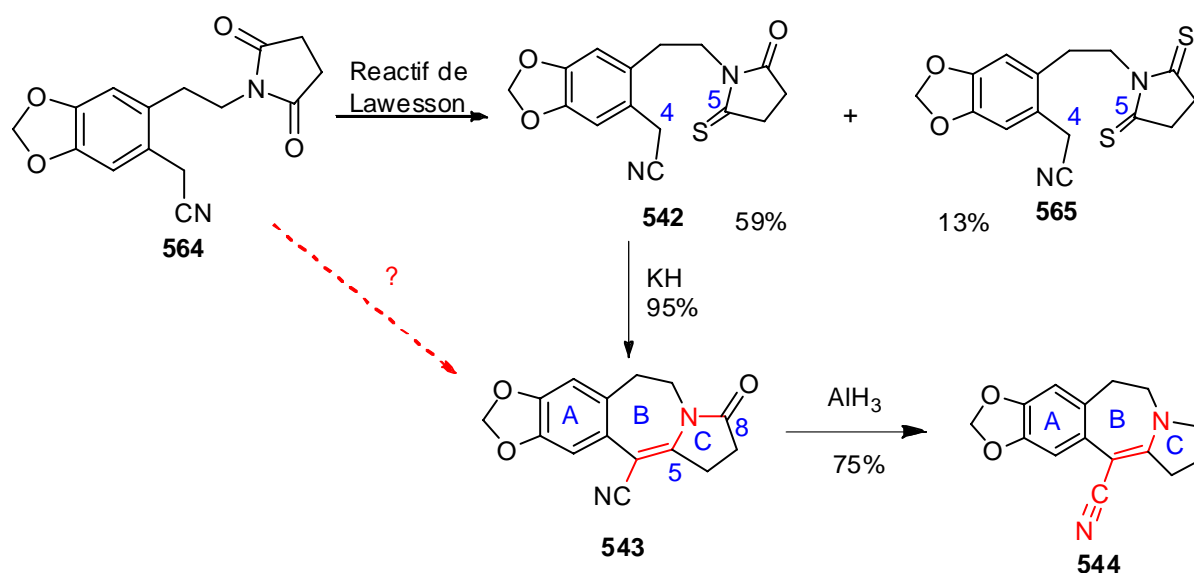
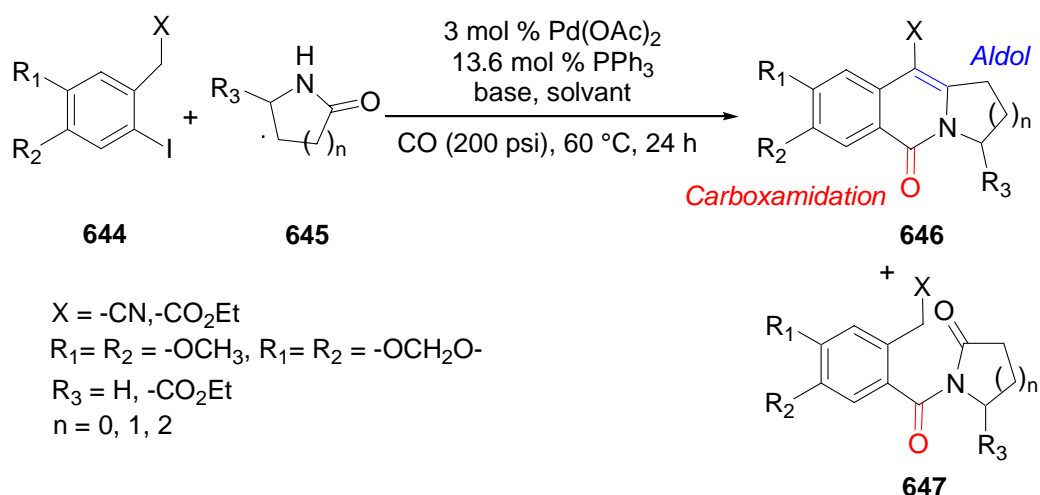


Schéma 123

### III.4.1 Cyclisation directe de l'imide nitrile **562**

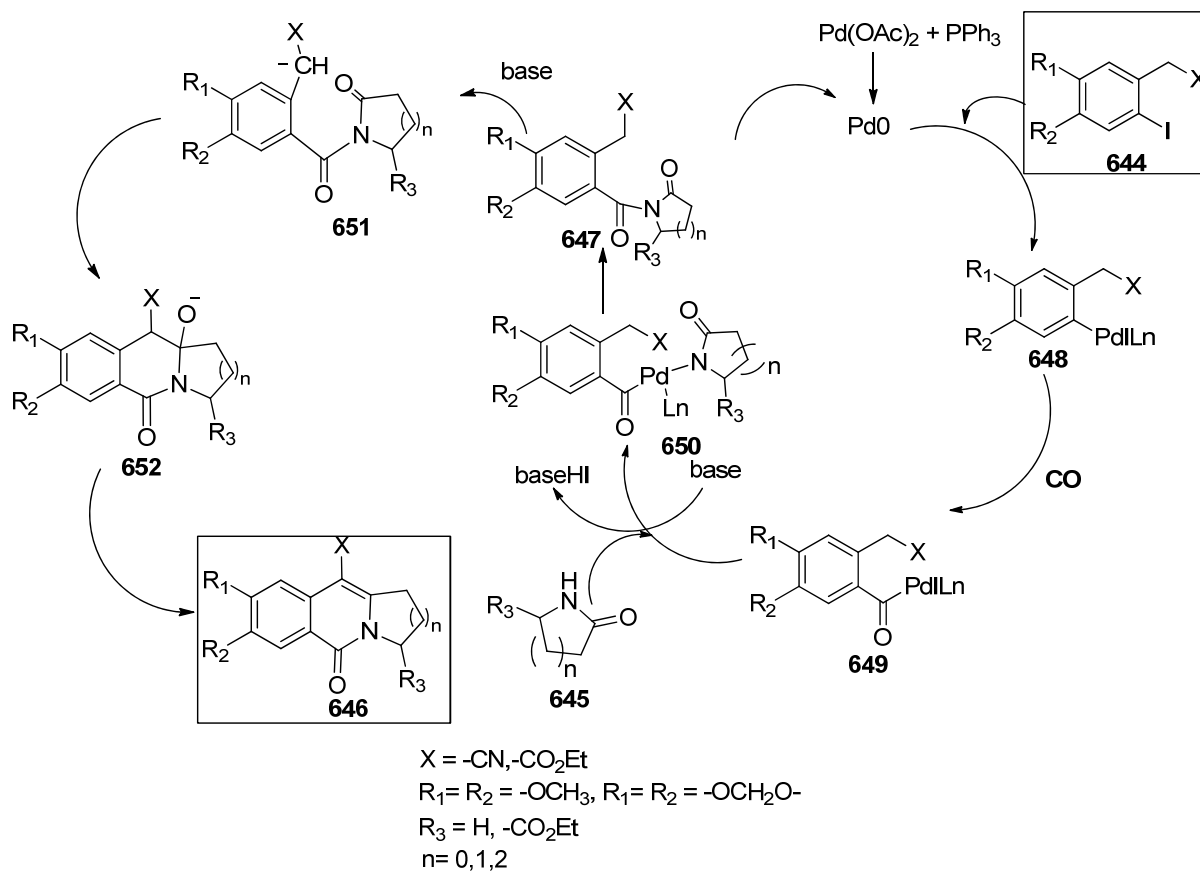
En 2008, le groupe d'Alper a publié une synthèse de l'isoquinoline **646** (Schéma 124) par un processus en cascade.<sup>263</sup> Il est possible que la cyclisation ait eu lieu après la formation de l'intermédiaire imide **647**. Il a été proposé que le carbone benzylique de l'imide **647** serait être déprotoné pour former l'anion **651** qui attaquerait alors par une réaction de type aldol le carbonyle de l'imide pour former le cycle et conduire après deshydratation aux produits **646** (schéma 125).

263 G. Chouhan, H. Alper, *Organic Letters*, **2008**, 10, 4987-4990.



**Schéma 124**

Cette synthèse est réalisée par une réaction en cascade qui débute par l'addition oxydante du palladium pour fournir l'intermédiaire **648**, qui en présence de CO sous pression subit une insertion d'un groupe carbonyle pour fournir l'intermédiaire **649**. L'imide **647** est formé par une réaction de type Buchwald, suivi d'une condensation pour donner des dérivés isoquinolinone **646** (schéma 125).



**Schéma 125**

Les conditions générales sont celles d'un couplage pallado-catalysé en présence de sels de Pd(II), d'un ligand phosphine et d'une base dans un solvant polaire aprotique. Leur meilleur résultat a été obtenu en utilisant le THF comme solvant et K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base (tableau 23, entrée 4).

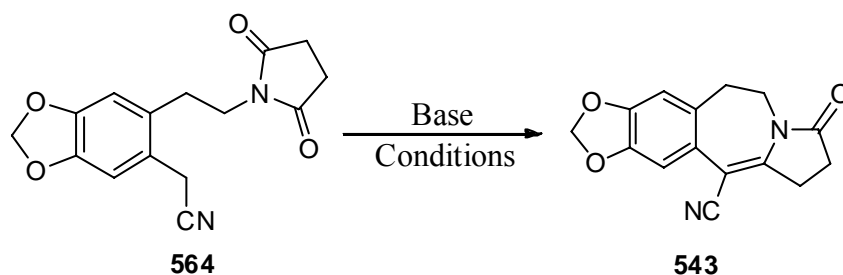
**Tableau 23:** Conditions utilisées par Alper pour la cyclisation de **644**\*

	Base	Solvant	T (°C)	<b>646</b> %	<b>647</b> %
1	<i>t</i> -BuOK	CH <sub>3</sub> CN	110	60	-
2	Et <sub>3</sub> N	THF	80	Trace	38
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	110	68	-
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	80	95	-
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	50	24	40

\* : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H

Nous avons décidé d'appliquer la stratégie de l'équipe d'Alper et les conditions de l'essai 4 (tableau 23) pour développer la cyclisation de l'imide **564** en énamidonitrile **543** pour l'appliquer ensuite à l'imide-ester de méthyle qui pourrait être cyclisé en tétracycle énamidoester **546**.

Nous avons commencé par l'élaboration de l'unité benzazépine nitrile **543** (schéma 126). Partant des résultats d'Alper dans le tableau 23 indiquant que la meilleure base utilisée est le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et le meilleur solvant est le THF (tableau 23, entrée 4) nous avons commencé nos essais de cyclisation dans ces conditions. Après vingtaine d'essais en variant les paramètres, nous avons trouvé des conditions satisfaisantes pour cette cyclisation (tableau 24 entrée 13). Cependant ce travail a été rendu très délicat par le traitement de la réaction.



**Schéma 126**

Plusieurs traitements ont donc été testés:

A) 5ml d'eau sont ajoutés sur le milieu réactionnel qui est ensuite acidifié par HCl 1.2 N et extrait par l'acétate d'éthyle trois fois.

**Tableau 24:** Conditions utilisées pour la cyclisation de nitrile **543**

	Echelle concentration	Base et Solvant	Conditions	Traitement	Produit obtenu	Rendement %
1	50 mg 0,035 M	3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF 3ml	80 W, 80 °C 20 min.	A	<b>564</b>	-
2	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	80 W, 80 °C 20 min.	A	<b>543</b>	<10
3	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	100 W, 80 °C 30 min	B	Polymères	-
4	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W 80 °C 30 min	B	Polymères	
5	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W, 80 °C 30 min.	C	Polymères	-
6	100 mg [0.070] M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W, 80 °C 30 min	D	Polymères	-
7	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W, 80 °C 30 min	E	<b>543*</b>	<10
8	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W, 80 °C 15 min	E	Polymères	-
9	100 mg 0,070 M	1 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W , 80 °C 15 min	A	<b>564</b>	100
10	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	Température ambiante	F	Polymères	-
11	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	Reflux 88 °C 18 h	F	Polymères	-
12	100mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ THF	80 W, 80 °C 20 min.	G	<b>564</b> <b>543</b>	34 36
13	100 mg 0,070 M	5 éq. <i>t</i> -BuOK 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C, 20 min.	F	<b>543</b>	65
14	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>543</b>	53
15	100 mg 0,070 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK 4 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>543</b>	23
16	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>543</b>	30
17	50 mg 0,035 M	1,5 éq. <i>t</i> -BuOK 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	Polymères	-

18	50 mg 0,035 M	3 éq. NaOCH <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>564</b>	100
19	50 mg 0,035 M	3 éq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> DMF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>564</b>	100
20	50 mg 0,035 M	3 éq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>564</b>	100
21	50 mg 0,035 M	3 éq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>564</b>	100
22	50 mg 0,035 M	3 éq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	<b>564</b>	100
23	50 mg 0,035 M	3.8 éq. KH. THF	TA, 24 h	F	Polymères	—
24	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ Pd(OAc) <sub>2</sub> THF	60 W 80 °C 20 min.	F	Polymères	—
25	50 mg 0,035 M	3 éq. <i>t</i> -BuOK/ 3 éq. Ether couronne 18c6 THF	60 W, 80 °C 20 min.	F	Polymères	—

- Observé par RMN dans le brut de la réaction

B) Le THF est évaporé, 5 ml d'eau est ajouté puis le milieu est acidifié par N HCl 1,2 et extrait par acétate d'éthyle trois fois.

C) 5 ml d'eau sont ajoutés sur le milieu réactionnel, qui est acidifié par 1.2 N HCl puis extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> trois fois.

D) 5 ml d'eau sont ajoutés puis le milieu est extrait trois fois par l'acétate d'éthyle.

E) Le THF est évaporé, le résidu est suspendu dans 5 ml d'eau, puis le milieu est acidifié par HCl 1,2 N. Une première extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est suivie d'une deuxième extraction par l'acétate d'éthyle.

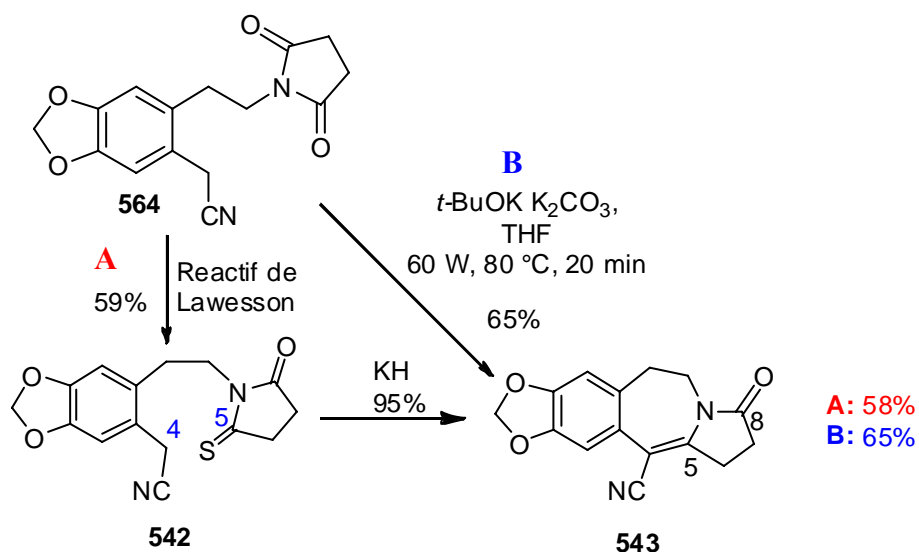
F) Le milieu réactionnel est versé goutte à goutte à 0 °C dans une solution de HCl 1,2 N et d'eau glacée 1,7 : 1 avec vive agitation le THF est évaporé et le brut est extrait trois fois par l'acétate d'éthyle

G) Le milieu réactionnel est versé goutte à goutte à 0 °C dans une solution de HCl 1,2 N et d'eau glacée (1,7 : 1) avec vive agitation. Le THF est évaporé, le milieu est neutralisé par une solution de NaHCO<sub>3</sub> puis extrait par l'acétate d'éthyle trois fois.



Le traitement est une étape cruciale pour obtenir un bon rendement en tétracycle **543** car il y a un accès de base dans le milieu réactionnel et le tétracycle comporte des protons acides en position allylique susceptibles d'être déprotonnés. En effet, la formation d'un dimère par formation d'une liaison C6-C6', montre que la déprotonation dans cette position est possible. Comme le tétracycle contient également un carbonyle qui possède l'électrophilie d'une cyclopentanone, la protonation directe du milieu entraîne la formation de nombreux sous produits et de polymères conduisant à une chute spectaculaire du rendement. Le traitement par « quench » inverse reprotone l'intermédiaire et évite la formation des polymères.

Nous avons réussi à réaliser la cyclisation du composé **564** dans de meilleures conditions et avec un meilleur rendement que celui de la cyclisation préalablement développée. Le nouveau procédé a lieu avec un rendement de 65% en une seule étape alors que le rendement du procédé précédent est de 58% en deux étapes incluant l'étape non chimiosélective qui nécessite l'utilisation du réactif de Lawesson (Schéma 127).



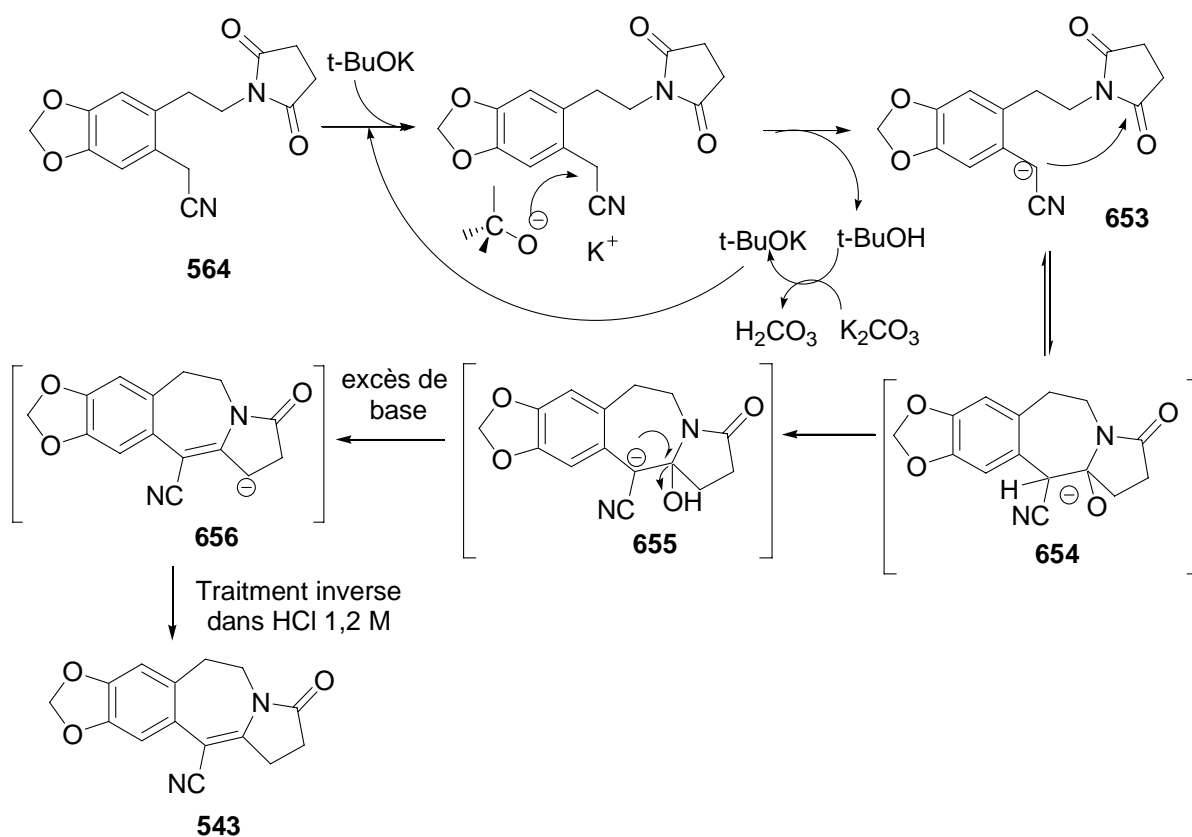
**Schéma 127**

Nous avons fait varier le temps de la réaction, les concentrations, les bases et les solvants. La combinaison de deux bases inorganiques  $\text{K}_2\text{CO}_3 + \text{Cs}_2\text{CO}_3$  n'a pas été efficace pour effectuer cette réaction (entrée 19, tableau 24). L'utilisation d'un éther couronne avec la base organique ( $t\text{-BuOK}$ ) n'a pas permis d'obtenir la cyclisation en tétracycle (entrée 25, tableau 24). L'acétate de palladium a été ajouté dans le milieu pour imiter au plus près les conditions d'Alper (entrée 24, tableau 24) mais sans effet notable. Nous remarquons aussi que

la concentration a un effet sur la cyclisation et la concentration idéale en imide **564** pour cette cyclisation est 0.07 M.

Cette cyclisation a été effectuée en présence de deux bases la première est le *t*-BuOK qui a un effet de déprotonation. Si elle est utilisée seule, un polymère est obtenu. La deuxième base est le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> qui a aussi un rôle de déshydratation et/ou d'activation de *t*-BuOK qui lors de la déprotonation en alpha du nitrile de **564** génère *t*-BuOH. Le carbonate de potassium pourrait contribuer à reformer le *t*-BuOK qui pourrait alors assurer la déprotonation pour compléter la cyclisation. Une autre possibilité serait qu'une synergie de basicité opère entre les deux bases qui générerait une base plus forte qui déprotonerait plus efficacement que le *t*-BuOK seul (Schéma 128).<sup>264</sup>

La première étape commencerait donc par la déprotonation pour donner l'anion intermédiaire **653** au carbone benzylique suivie par l'attaque de l'anion sur le carbonyle de l'imide qui fournit l'intermédiaire **654**.



**Schéma 128**

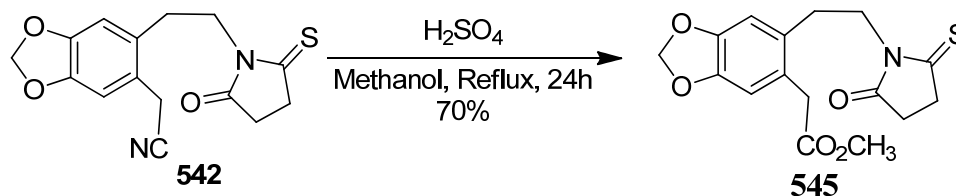
264 M. Schlosser, *Pure & appl. Chem.*, **1988**, 60, 1627-1634.

Une deuxième déprotonation de l'intermédiaire **655** promeut la déshydratation pour fournir le tétracycle attendu qui conduit en présence d'un excès de base (3 équivalents de base ou de combinaison de base sont utilisés pour cette cyclisation) à l'anion allylique **656** est protonné en milieu acide lors du traitement de la réaction pour fournir le tétracycle **543**

La combinaison de deux bases est déjà répertoriée dans la bibliographie. Ainsi, les superbases de Schlosser<sup>264</sup> sont formées par une combinaison de deux bases qui donne une nouvelle base (entité) plus forte qu'une base seule. Cette nouvelle identité a une capacité de déprotonation plus forte que les bases seules. Cette combinaison est en générale constituée de deux bases telle que les alcoolates de potassium comme *t*-BuOK (KOR) et un alkyle-lithium (LIC) comme le *n*-butyllithium (d'où leur nom de « LICKOR »). Nous montrons ici que la combinaison *t*-BuOK/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est supérieure aux deux bases prises séparément pour la cyclisation de l'imide **564**. Par manque de temps, nous n'avons pas exploré plus avant l'intérêt synthétique de ce mélange de bases. Nous avons poursuivi par l'étude de la cyclisation de l'ester-imide **657**.

### III.4.2 Solvolysé de la fonction nitrile en ester de méthyle

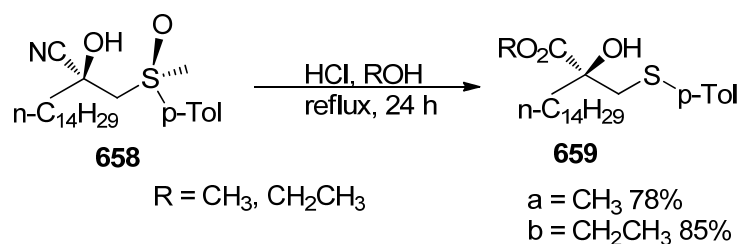
Pour synthétiser l'unité énamidoester **546** il faut d'abord procéder à la solvolysé du nitrile **542** en ester de méthyle **545**. Le Dr De Olivera a rapporté dans sa thèse une méthode de solvolysé longue (la méthode d'Eschemnosser) en utilisant l'acide sulfurique dans le méthanol. Le grand inconvénient de cette méthode est que la transformation n'est jamais complète même après 24 de reflux et l'ester **545** est inséparable du nitrile **542** (Schéma 129).



**Schéma 129**

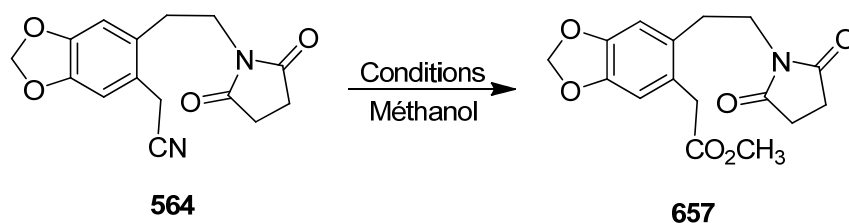
Cette méthode a été appliquée notamment par le groupe de Rodriguez pour synthétiser le R-(+)-palmoxirate. Les auteurs ont utilisé de l'acide chlorhydrique concentré dans l'alcool désiré pour obtenir deux dérivés esters d'éthyle et de méthyle **659** (schéma 130).<sup>265</sup>

265 J.L. G. Ruano, A. M. M. Castro, J. H. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 533-536.



**Schéma 130**

Nous avons décidé d'utiliser l'activation microondes pour tout d'abord diminuer le temps de réaction, améliorer le rendement et aussi pour rendre la réaction complète. En variant les conditions de temps, de concentration du nitrile et de l'acide, nous avons réussi à réaliser une transformation complète du dérivé nitrile **564** en ester de méthyle **657** (schéma 131) avec un rendement satisfaisant de 90% en seulement 4 heures (Tableau 25).



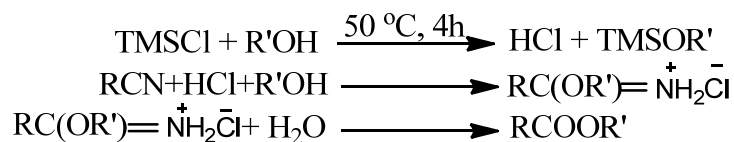
**Schéma 131**

**Tableau 25:** Conditions de solvolysse

Concentration du réactif <b>564</b>	Concentration en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Conditions	Rendement% <b>657</b>
0,174 M	3,7 M	80 °C, 70 W, 18 h	50
0,145 M	9,38 M	70 °C, 80 W, 4 h	90

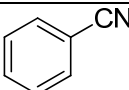
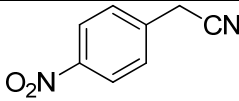
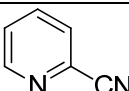
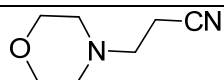
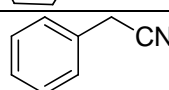
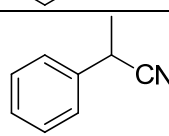
D'autres méthodes de solvolysse de nitrile dans des conditions moins drastiques existent dans la bibliographie. Ainsi, l'équipe de Luo a publié une méthode d'accès à l'ester en utilisant un alcool en présence de chlorotriméthylsilane à une température de 50 °C en 4 heures.<sup>266</sup> le mécanisme proposé implique la production de HCl in situ par la réaction de l'alcool avec le chlorotriméthylsilane qui protonne ensuite le nitrile et un deuxième équivalent d'alcool s'additionne par attaque nucléophile sur le nitrile protonné pour former un imidate qui s'hydrolyse en présence d'eau pour donner l'ester recherché (schéma 132).

266 T. Luo, A. Jeevanandam, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 9455-9456



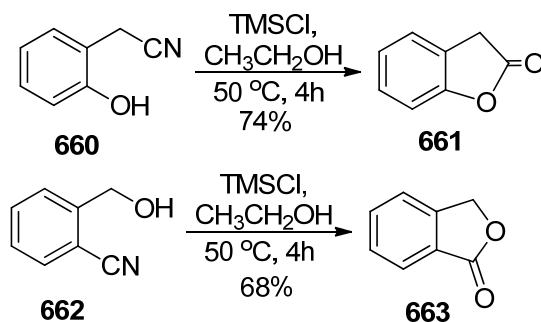
**Schéma 132**

**Tableau 26:** Exemples de solvolysse par la méthode de Luo et al

		Rendement en ester correspondant		
Entrée	Composé nitrile	Ethanol	<i>i</i> -PrOH	Méthanol
1		86%	71%	82%
2		92%	-	-
3		71%	-	-
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CN	86%	73%	-
5		75%	-	-
6		93%	-	-
7		73%	73%	-
8	NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	70%	-	-

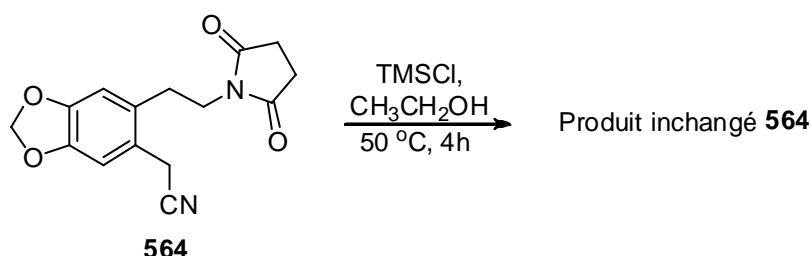
Les exemples publiés par ce groupe sont des nitriles aromatiques, acycliques et benzyliques et un exemple de nitrile aliphatique fonctionnalisé.

Les dérivés nitrile-alcool tels que **660** et **662** ont donné des produits cycliques par lactonisation de l'ester intermédiaire (schéma 133).



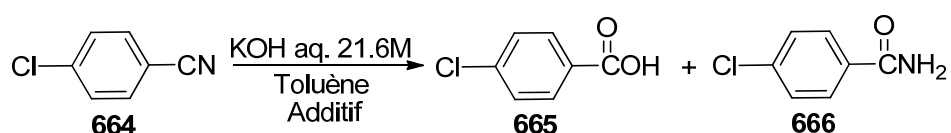
**Schéma 133**

Nous avons essayé ces conditions plus douces, mais nous n'avons pas obtenu l'ester attendu, le produit de départ est resté inchangé (schéma 134). Ce résultat est surprenant car le dérivé nitrile *p*-nitrobenzylique a conduit à l'ester d'éthyle avec 92% de rendement dans ces conditions (tableau 26, entrée 2).



**Schéma 134**

L'activation par microondes a déjà été utilisée pour l'hydrolyse de nitriles par Maes mais pas pour la solvolysé. Les réactions ont été effectuées dans le toluène, en faisant varier la durée et la température de réaction. Cela a fourni l'acide correspondant **665** toujours en mélange avec l'amide **666** (schéma 135).<sup>267</sup> En présence d'un agent de transfert de phase, le bromure de *N*-cétylméthylammonium et à  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , l'acide **665** se forme avec 93% de rendement (Tableau 27, entrée 3) alors que sans ATP, le nitrile **664** est inerte à cette température (Tableau 27, entrée 4). Par contre, le nitrile **664** conduit majoritairement à l'amide **666** à  $150\text{ }^\circ\text{C}$  (entrées 1 et 2, tableau 27).



**Schéma 135**

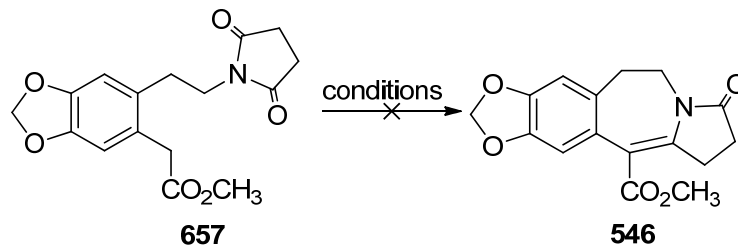
**Tableau 27:** Hydrolyse du nitrile **664** en milieu basique par activation microonde

Entrée	Temps	Température $^\circ\text{C}$	additif	Rendement %		
				<b>664</b>	<b>665</b>	<b>666</b>
1	1,5 min	150	-	-	21	72
2	6 min	150	-	-	6	80
3	10 min	100	ATP*	-	93	<5
4	10 min	100	-	>90	-	-

\* ATP: agent de transfert de phase: bromure de *N*-cétyl-*N,N,N*-triméthylammonium (10 mol %).

### III.4.3 Etude de la cyclisation de l'ester de méthyle **657**

Afin de développer et améliorer le rendement en composé tétracycle ester de méthyle **546** nous avons appliqué les conditions de cyclisation du composé nitrile **564** développées précédemment (schéma 136 et tableau 28).



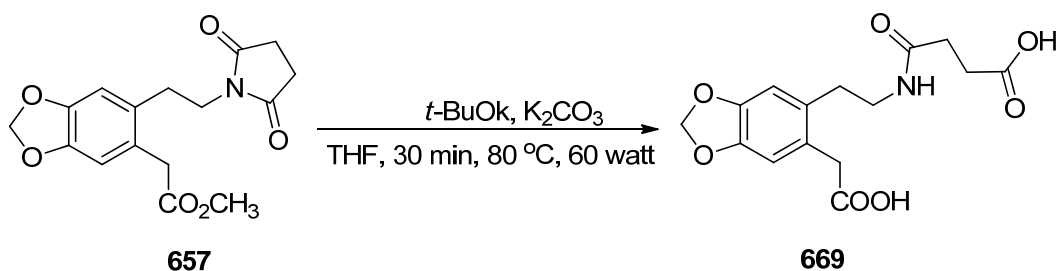
*Schéma 136*

Cependant, la variation des conditions comme reporté dans le tableau 28 n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité. Le seul produit isolé a été le diacide **669** obtenu comme produit unique de la réaction (Schéma 137).

**Tableau 28:** Conditions utilisées pour la cyclisation de l'ester de méthyle **657**\*:

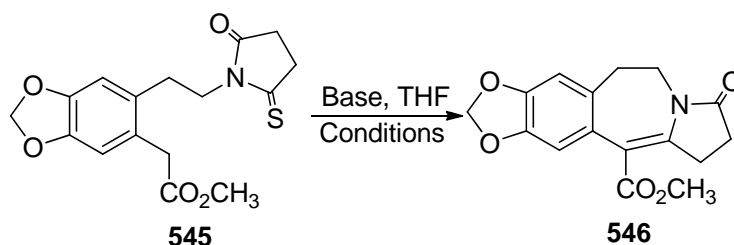
Entrée	Concentration des bases	Conditions	Produit	Rendement %
1	t-BuOK, 0,178	20 min, 80 W, 80 °C	<b>669</b>	33
2	t-BuOK, 0,089 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 0,12 M	30 min, 80 W, 80 °C	<b>669</b>	-
3	t-BuOK, 0,089 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 0,12 M	30 min, 80 W, 80 °C	<b>669</b>	96
4	MeONa 0,089 M	30 min, 80 Watt, 80 °C	<b>657</b>	100
5	MeONa 0,089 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0,12 M	80 °C, 12 h	<b>657</b>	100
6	KH 0,15 M	TA, 12 h	<b>669</b>	96

\* Echelle 50 mg



*Schéma 137*

Après ces résultats surprenants nous avons décidé d'essayer de cycliser le monothioimide ester de méthyle **545** en espérant que cette cyclisation serait possible dans ces nouvelles conditions et fournirait un meilleur rendement en tétracycle ester de méthyle **546**.



**Schéma 138**

**Tableau 29:** Conditions utilisées pour la cyclisation du monothioimide-ester de méthyle\*

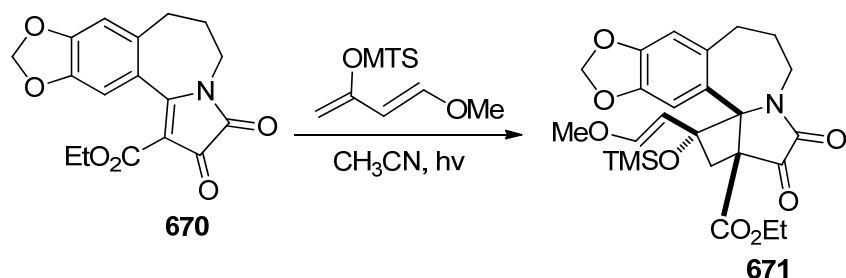
Entrée	Bases et concentration	Conditions	Traitement	Produit	Rendement %
1	t-BuOK, 0,178 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 0,24 M	30 min 80 Watt, 80 °C	A	<b>546</b>	22
2	t-BuOK, 0,178 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0,24 M	T ambiante 24 h	A	Polymères	-
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0,178 M	40 min 80 Watt, 80 °C	A	<b>545</b>	-
4	t-BuOK 0,178 M	80 min 80 Watt, 80 °C	B	Polymères	-
5	t-BuOK 0,178 M	30 min 60 Watt, 80 °C	C	Polymères	-
6	t-BuOK 0,178 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0,24 M	30 min 30 Watt, 80 °C	A	<b>546</b>	23
7	CsCO <sub>3</sub> 0,178 M	30 min 30 Wat, 80 °C	A	<b>545</b>	-
8	t-BuOK 0,178 M	TA, 24 h	A	Polymères	-

\*Echelle de 100 mg

En conclusion, après ces différents essais pour obtenir l'ester tétracyclique **546**, les rendements n'ont pas été satisfaisants pour envisager de compléter la synthèse de la céphalotaxine efficacement. Nous avons donc décidé de modifier la nature de l'ester. En effet, l'équipe des Pr. Ikeda et Sano a rapporté dans leurs synthèses d'l'homoérythrine que le changement de l'ester de méthyle en ester d'éthyle a amélioré la solubilité par quatre dans l'acétonitrile et par conséquent le rendement de la réaction de photocycloaddition conduisant



à **671** a été également amélioré fournissant le cycloadduit **671** avec 80% de rendement (Schéma 139).<sup>268</sup>

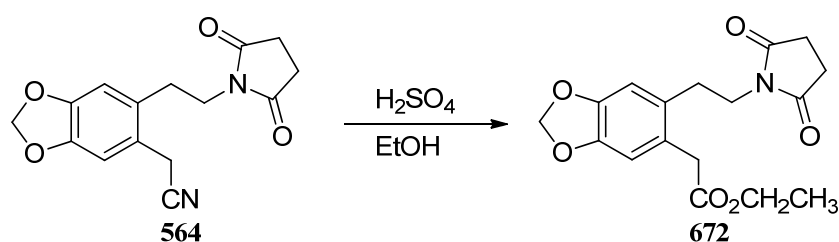


*Schéma 139*

D'autre part, nous pouvons remarquer que les dérivés ester utilisés par le groupe de Alper pour leurs cyclisations sont également des esters d'éthyle (schéma 124, p 179). Nous avons donc entrepris la synthèse du dérivé ester d'éthyle **672** en vue d'étudier sa cyclisation en tétracycle correspondant.

### III.4.3 Solvolysé du nitrile **564** en ester d'éthyle **672**

Nous avons appliqué les mêmes conditions de solvolysé de nitrile que nous avons développées pour former l'ester de méthyle **657** et après plusieurs tentatives, nous avons réussi à former l'ester d'éthyle **672** (schéma 140).



*Schéma 140*

Différentes conditions ont été essayées. La solvolysé du nitrile **564** est effectuée dans l'éthanol en utilisant les conditions et paramètres suivants: une concentration de 0,174 à 0,35 M du composé nitrile **564** et de 1,75 à 7 M en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'activation microonde a lieu à 50-80 W et 50-90 °C. Le meilleur résultat a été obtenu en 6 h à 90 °C sous microondes (50 W) fournissant 62% d'ester **672** (tableau 30, entrée 9) alors que le chauffage classique à 90 °C fournit l'ester avec seulement de 43% de rendement en 40 h.

268 Y. Tsuda, M. Murata, S. Hosoi, M. Ikeda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 4, 515-524.

**Tableau 30:** Conditions utilisées pour la solvolysé du nitrile **564** en ester d'éthyle **672**

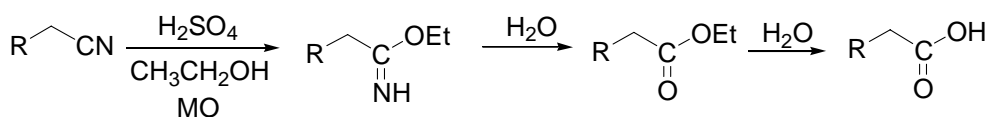
Entrée	Concentration <b>564</b> (M), échelle	Concentration en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (M)	Conditions	Rendement % <b>672</b>
1	0,35, 100 mg	1,396	70 W, 80 °C, 18 h,	8,6
2	0,35, 100 mg	1,75	70 W, 80 °C, 17 h	28
3	0,35 100 mg	1,75	70 W, 80 °C 10 h	<b>672</b> (35) et <b>564</b> (65)
4	0,35 100 mg	7	50 W, 88°C 5 min.	11.2
5	0,35 100 mg	7	50 W, 88°C, 15 min.	18
6	0,35 100 mg	7	50 W, 80 °C, 4 h	28
7	0,35 100 mg	7	50 W, 90 °C, 1 h	47
8	0,174 500 mg	3,5	Reflux, 90 °C, 40 h	43
9	0.174 500 mg	7	50 W, 90 °C, 6 h	62
10	0.174 500 mg	7	60 W, 80 °C, 16 h	12
11	0.174 100 mg	1,75	80 W, 50 °C, 5.5 h	27
12	0.174 500mg	1,75	70 W, 80 °C, 3 h,	27

En outre, nous avons remarqué qu'il n'a pas de publications concernant la solvolysé de nitriles sous irradiation microondes comme méthode d'activation. Nous avons donc décidé d'étendre la solvolysé sous microondes à d'autres dérivés nitriles. Parmi les composés disponibles au laboratoire, nous avons choisi 10 composés ayant des caractéristiques variées (alkyle, aryle, benzyle, fonctionnalisé...) qui ont été soumis à une irradiation à 90°C et 50 W. La réaction a été suivie par RMN du proton.

Le benzonitrile est ainsi facilement solvolysé en 45 min avec un rendement quantitatif mais le phényl acétonitrile conduit à des polymères dans ces conditions (Tableau 31, entrée 15).<sup>269</sup> Cela est surprenant car nous avons effectué la solvolysé d'un dérivé analogue, le nitrile **564**, en 6h et avec un rendement acceptable de 63% (Tableau 30, entrée 8) et le dérivé *o,o'*-dichloré correspondant est solvolysé efficacement en 2h (Tableau 31, entrée 14).

Lorsque les temps de réactions sont  $\leq 1$  h, nous observons dans certains cas la présence des imidates intermédiaires qui peuvent être facilement hydrolysés en présence d'eau pour conduire aux esters correspondants (Schéma 141).

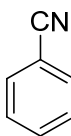
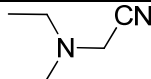
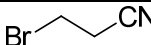
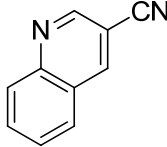
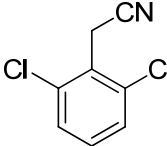
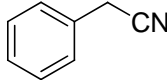
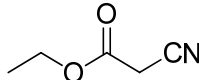
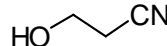
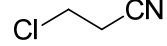
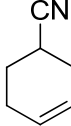
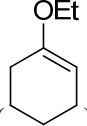
<sup>269</sup> Produits purs par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et comparaison avec les données bibliographiques



**Schéma 141**

En augmentant le temps de la réaction nous arrivons à obtenir l'acide correspondant (Tableau 31, entrées 4, 5, 17 et 18) mais les essais n'ont pas été optimisés en ce sens.

**Tableau 31:** Résultats de solvolysé des nitriles par activation microondes\*

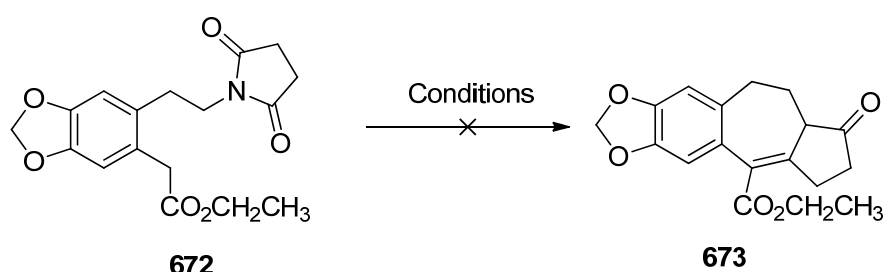
Entrée	Nitrile	Temps	Ester d'éthyle correspondant %	Acide correspondant %	Nitrile %
1		0h45	100	0	0
2		1h00	100	0	0
3		1h15	100	0	0
4		2h00	94	6	0
5		5h00	55	45	0
6		1h00	25	-	75
7		4h00	85		15
8		6h00	100		00
9		1h00	A	-	-
10		1h00	92		8
11		1h10	100		
12		1h00	81		19
13		1h10	84		16
14		2h00	100		
15		1h00	A		
16		1h00	84	0	16
17		1h10	74	13	13
18		1h20	80	20	0
19		1h00	100		
20		1h00	73		17
21		1h00	90 (  )		

\*: 90 °C, 50 W, échelle 7 mmols, 6 mL EtOH : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 : 1; A: Polymère

En conclusion, notre méthode de solvolysse de nitriles sous microondes est donc applicable à des composés aromatiques et aliphatiques avec une possibilité de former l'acide correspondant lorsque les durées de réaction sont importantes (tableau 31 entrée 5). Cette réaction secondaire est due à la présence d'eau dans l'acide dans le milieu. La polymérisation est due à la réactivité de certaines molécules car les conditions sont assez drastiques et elles peuvent promouvoir ces réactions (tableau 31, entrées 9 et 15).

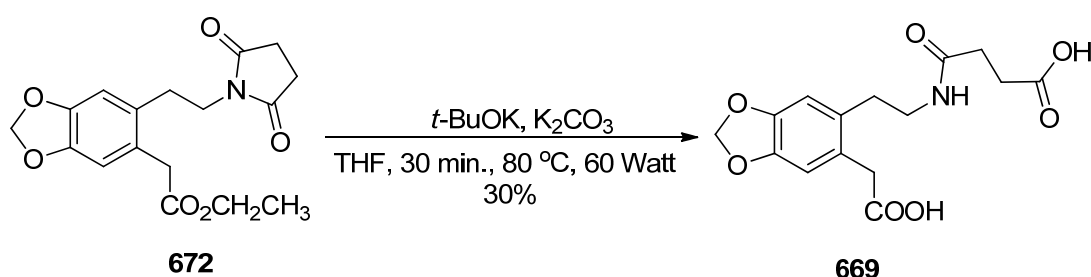
#### III.4.5 Tentatives de cyclisation de l'ester d'éthyle

Après avoir synthétisé l'ester d'éthyle **672**, nous avons commencé nos tentatives de cyclisation par l'activation microondes. Bien que nous ayons varié les conditions pour cette cyclisation, il n'a pas été possible d'obtenir le tétracycle ester d'éthyle **673** (Schéma 142).



**Schéma 142**

Nous avons obtenu seulement le composé diacide **669** comme précédemment avec la réaction de l'ester de méthyle analogue **545** (Schéma 143).



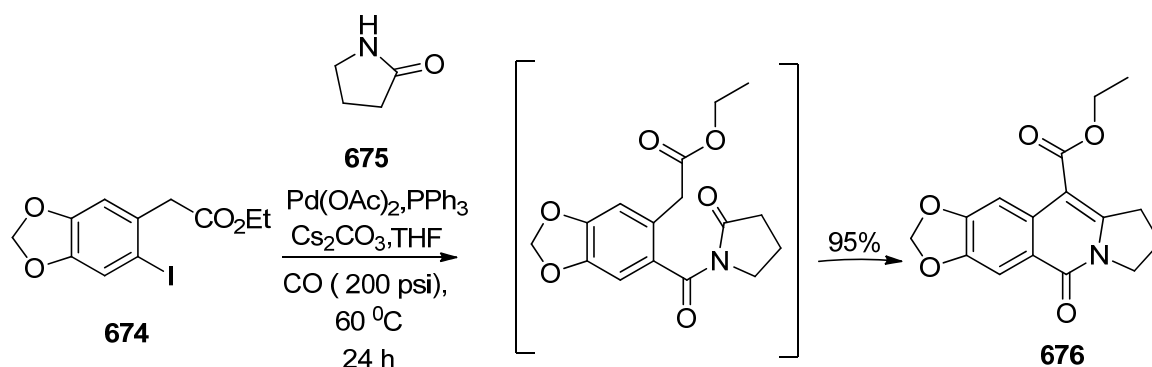
**Schéma 143**

**Tableau 32:** Conditions utilisées pour la cyclisation de l'ester d'éthyle **672**

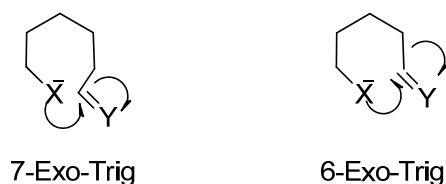
Entrée	Échelle	Base(s)/solvent	Conditions	Produits
1	20 mg	3 éq. $t\text{-BuOK}$ 4 éq $\text{K}_2\text{CO}_3$ THF	30 min. 80 Watt 80 °C	Polymère

Entrée	Échelle	Base(s)/solvent	Conditions	Produits
2	100 mg	3 éq.. t-BuOK + 4 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	5 min. TA	<b>669</b>
3	200 mg	3 éq.. t-BuOK 4 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	30 min. 80 Watt 80 °C	<b>669</b>
4	100 mg	5 éq. KH, 4 éq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> THF	12h TA	Polymère
5	100 mg	5 éq KH, 4 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Cyclohexane	1-TA 18 h 2-30 min 80 W, 80 °C	<b>669</b>
6	100 mg	5éq KH, 4 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Cyclohexane	TA 18 h	<b>669</b>
7	60 mg	3 éq t-BuOK 4 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5 ml THF	15 min 0 a 5 °C	<10% de <b>669</b>
8	100 mg	3 éq t-BuOK 5 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5 ml THF	4 h 45 -78 °C	<b>669</b>

Nous avons utilisé une base organique, le *tert*-butylate de potassium, et des bases inorganiques comme le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et, bien que la deuxième base ait été utilisée pour cycliser des dérivés esters variés par le groupe d'Alper ayant conduit aux isoquinolines avec un rendement de 60-95%,<sup>263</sup> nous n'avons pas pu obtenir le composé désiré **676** (Schéma 144). La différence majeure entre ces deux réactions est que la cyclisation travaillée par le groupe d'Alper forme un cycle à six chaînons et non pas à sept chaînons comme dans le tétracycle **673**.

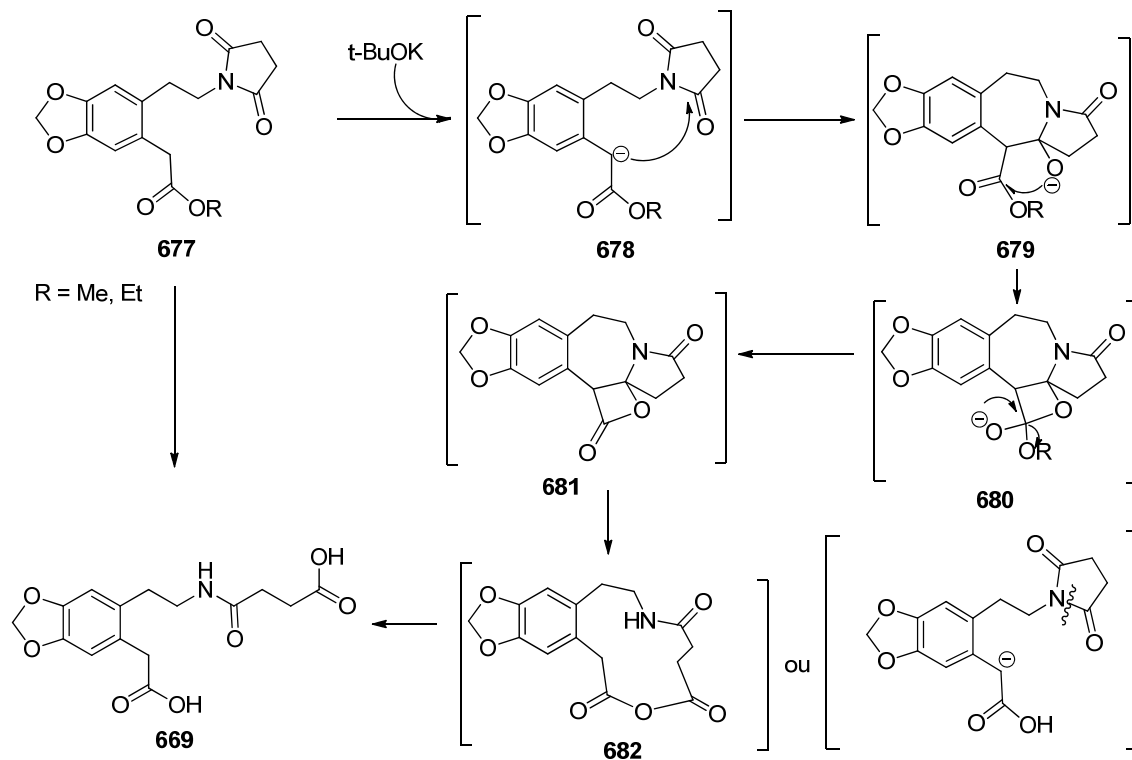


Selon les règles de cyclisation de Baldwin <sup>270</sup> on trouve que notre cyclisation est favorisée. En effet, selon ces règles on trouve que le processus '7 exo-trig' est favorisé mais moins que le processus '6-exo-tig' conduisant à **676** (7 est pour 7 chaînons, exo par rapport à la liaison  $\pi$  qui est impliqué et trig pour le carbone trigonal siège de la cyclisation) (Figure 39), mais la cyclisation n'a pas eu lieu, malgré la variation de solvants et cela n'a pas fourni le produit souhaité.



**Figure 39**

Un mécanisme possible de formation de ce composé diacide **669** serait que la base déprotone la position benzylique pour fournir l'anion **678** qui attaque le carbonyle de l'imide conduisant à l'alcoolate **679** qui pourrait se condenser sur l'ester fournissant le  $\beta$ - lactone **681** qui peut être vue comme un hémiaminal spirocyclique instable qui se fragmenterait pour donner un macrocycle **682** qui s'hydrolyserait en présence d'eau pour donner finalement le diacide **669** (schéma 145).



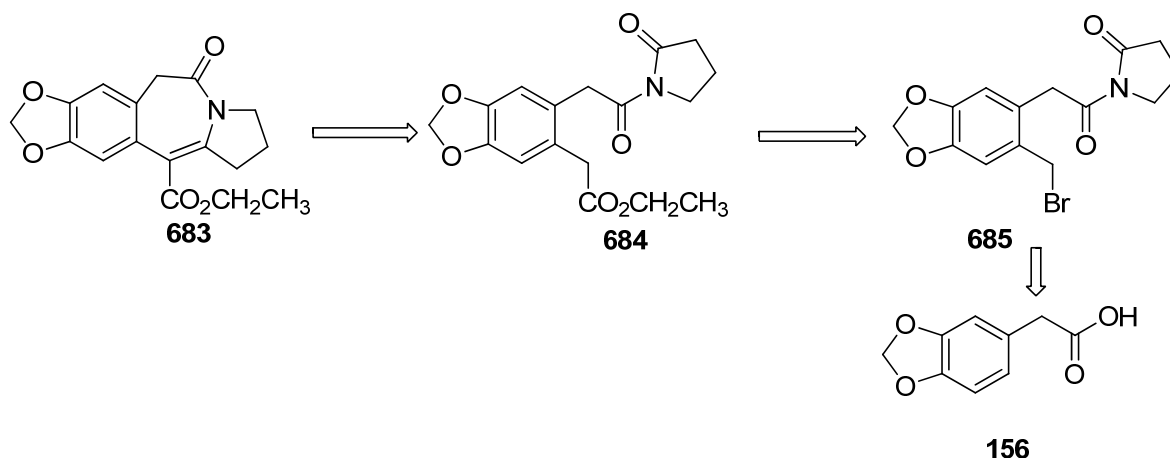
**Schéma 145**

Devant ces échecs pour former les unités tétracycliques ester d'éthyle **673** ou de méthyle **546**, nous nous sommes tournés vers l'étude de la cyclisation d'analogues qui pourraient être utilisés pour la synthèse d'analogues de la CET **1**.

### III.5 Tentatives de formation d'analogues de l'unité énamidoester **544**

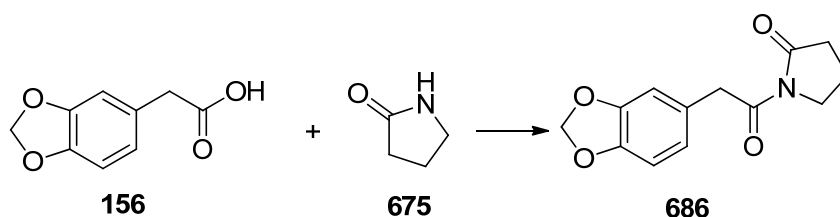
#### III.5.1 Analogue imide régioisomère du tétracycle **554**

Etant donné que la cyclisation des esters **657**, **545** et **672** n'a pas eu lieu nous avons alors voulu savoir si un amide régioisomère **684** permettrait une telle cyclisation en énamide **683** (schéma 146).



*Schéma 146*

Cette nouvelle stratégie commence avec l'acide homopipéronique **156** dont le chlorure correspondant a été couplé avec la 2-pyrrolidone **675** (schéma 147). Après plusieurs tentatives, ce couplage est réalisé avec un bon rendement selon la méthode de Weinreb (tableau 33, entrée 6)<sup>160</sup>. Les autres méthodes décrites dans la bibliographie sont inopérantes.

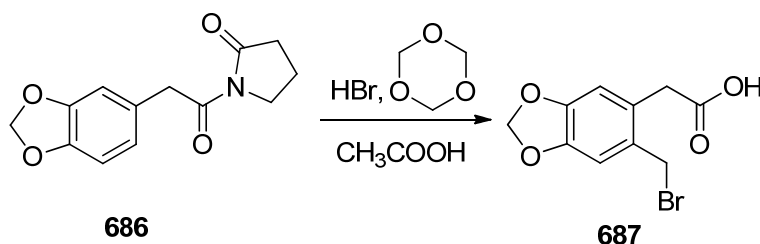


*Schéma 147*

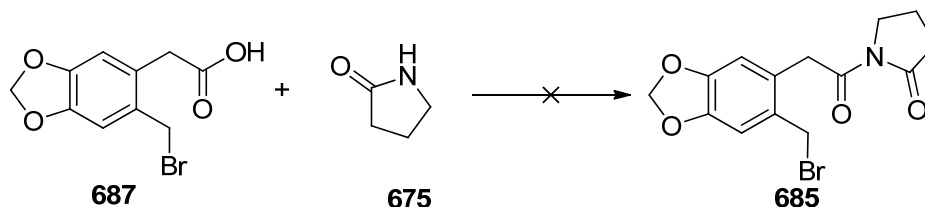
**Tableau 33: Conditions d'amidification de l'acide homopipéronylique 156**

No	Échelle	Condition	Activation	Produit
1 <sup>271</sup>	1g	1) Toluène, SOCl <sub>2</sub> , DMF. 2) Et <sub>3</sub> N, Pyrrolidone, THF.	TA	Polymère
2 <sup>272</sup>	1g	1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , SOCl <sub>2</sub> , DMF. 2) Et <sub>3</sub> N, Pyrrolidone, THF	TA	2%
3 <sup>273</sup>	1g	1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , SOCl <sub>2</sub> , DMF. 2) Ph <sub>3</sub> CH, n-BuLi, Pyrrolidone, THF	1) TA 2) -78 °C à TA	4%
4	1g	1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , SOCl <sub>2</sub> , DMF. 2) NaH, Pyrrolidone, THF	1) TA 2) 0 °C à TA	Polymère
5	1g	1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , SOCl <sub>2</sub> , DMF. 2) NaH, Pyrrolidone, cyclohexane	1) TA 2) 0 °C à TA	Polymère
6 <sup>160</sup>	1g	1) SOCl <sub>2</sub> 2) Pyrrolidone, CH <sub>3</sub> CN	1) TA 2) - 40 °C à TA	65%

Ensuite, nous avons appliqué les conditions utilisées préalablement pour la synthèse du dérivé bromométhylé **563** (schéma 69, page 141). Cependant, de façon surprenante, au lieu d'obtenir le produit de bromométhylation nous avons observé l'hydrolyse de l'amide et la formation de l'acide bromé **687**.

**Schéma 148**

Nous avons tenté de reformer l'amide à partir de dérivé bromé acide **687** formé en utilisant conditions de Weinreb (entrée 1, tableau 34, schéma 149) sans succès.

**Schéma 149**

271 A. Kamal, K. V. Ramana, M. V. Rao, *J. Org. Chem.*, **2001**, 61, 997-1001.

272 M. P. Sibi, N. Prabakaran, S. G. Ghorpade, G. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11796-11797.

273 A. K. Chatterjee, H. Liu, D. C. Tully, J. Guo, R. Eppe, R. Russo, J. Williams, M. Roberts, T. Tuntland, J. Chang, P. Gordon, T. Hollenbeck, C. Tumanut, J. Li, J. L. Harris. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 17, 2899-2903.



**Tableau 34:** Conditions d'amidification de composé **687**\*

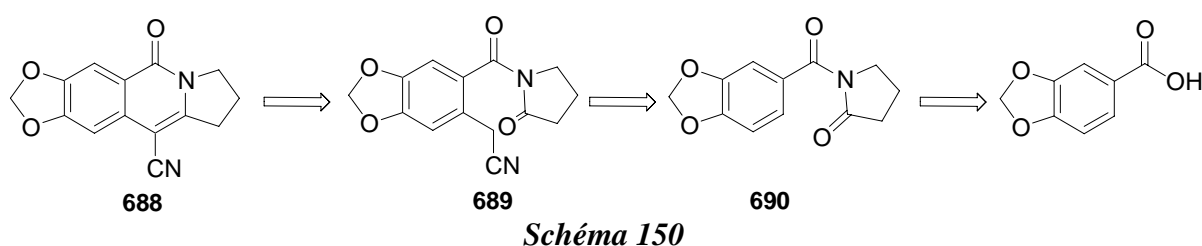
Entrée	Réactifs	Conditions	Produit
1	1) SOCl <sub>2</sub> 2) Pyrrolidone, CH <sub>3</sub> CN	TA - 40 °C à TA	Polymère
2	1) NaH, THF, 2-Pyrrolidone, 2) SOCl <sub>2</sub> 3) CH <sub>3</sub> CN	0 °C TA - 40 °C à TA	Polymère

\* Echelle 1g

Après ces échecs dans la tentative de préparation du dérivé bromométhylé imide **685** nous avons envisagé la préparation de l'homologue inférieur du cycle B du tétracycle, ce qui nous rapprocherait des dérivés de Alper et conduirait à des analogues « 6,6,5,5 » de la céphalotaxine qui est un alcaloïde ayant un squelette de type « 6,7,5,5 ».

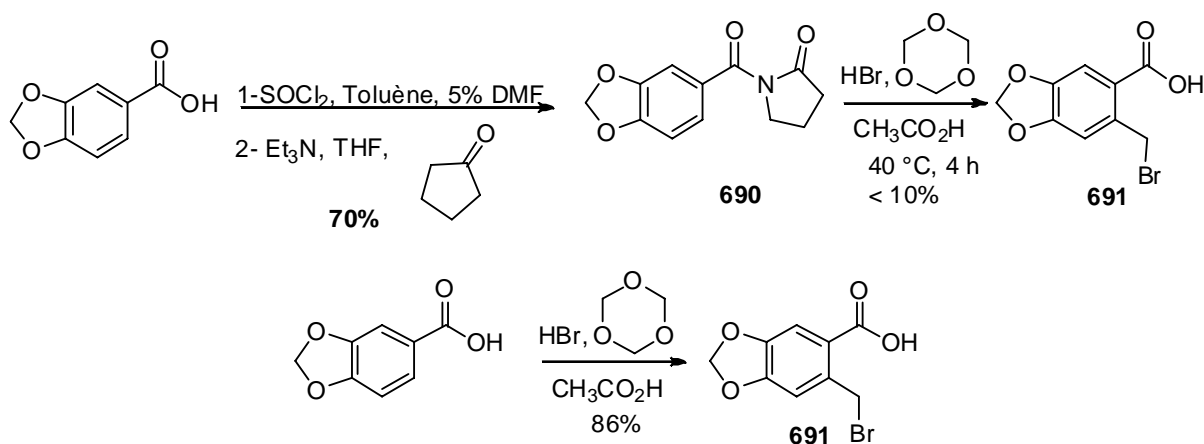
### III.6 Homologue inférieur du tétracycle **554**

Parallèlement, nous avons voulu former un dérivé portant un noyau tétrahydroquinoline **688** afin de comparer la formation d'un cycle à six chaînons à celle d'un cycle à sept chaînons. De plus, cela nous permettrait de comparer la réactivité chimique de l'énaminonitrile **544** (voir le chapitre précédent) avec un l'énamidonitrile à six chaînons **688**. Enfin nous pourrions tester l'activité biologique des dérivés amides ou amine avec un cycle à six chaînons après fonctionnalisation par une chaîne latérale indispensable à l'activité biologique en série céphalotaxine (Schéma 150).



Nous avons voulu appliquer la voie de synthèse utilisée pour construire l'énamidonitrile **543** à partir de l'imide **564** (voir schéma 69 p. 141). Il faut donc préparer un imide nitrile **689** qui serait obtenu à partir de l'acide pipéronylique (schéma 150). La synthèse a commencé par la formation de l'imide entre l'acide pipéronylique et la 2-pyrrolidone (schéma 151). La formation de l'imide a été réalisée selon le protocole d'imidification de la 2-

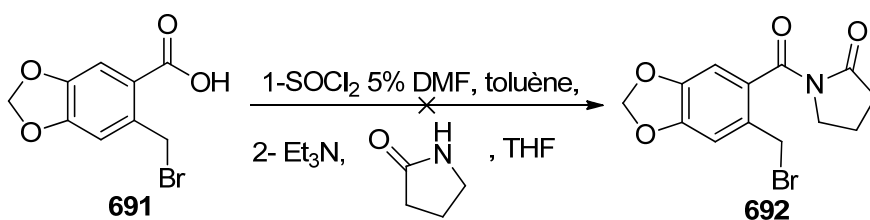
pyrrolidone de la bibliographie en formant le chlorure d'acide suivi par l'imidation conduisant à l'imide **690** avec un bon rendement.<sup>274</sup>



**Schéma 151**

La tentative de bromo-méthylation a été la aussi infructueuse car nous avons obtenu l'acide **691** ayant perdu le cycle pyrrolidone et non l'amide attendu **692**. L'encombrement stérique de l'amide a probablement inhibé l'addition du fragment bromométhyle sur le cycle aromatique. En effet, la bromométhylation de l'acide pipéronylique donne l'acide **691** avec un rendement de 86%. En utilisant le protocole développé au laboratoire (schéma 151).

De plus, l'amidification du chlorure correspondant de l'acide **691** par la 2-pyrrolidone n'a pas permis d'obtenir l'imide bromométhylé **692** (schéma 152).

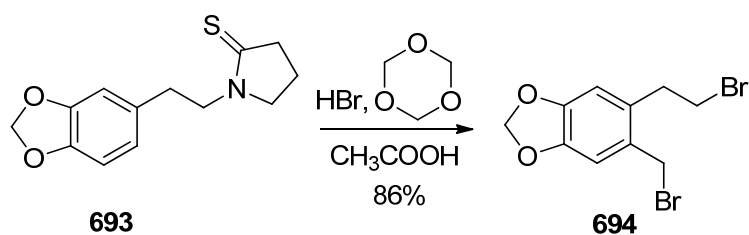


**Schéma 152**

L'addition d'une chaîne bromométhyle en position ortho de l'analogue **690** qui porte un imide régioisomère et homologue inférieur n'a pas été possible alors qu'elle était possible avec le composé imide **562** (schéma 69 p. 141) par la bromométhylation. De même la bromométhylation du thioamide **693** s'est montrée infructueuse et a conduit au composé

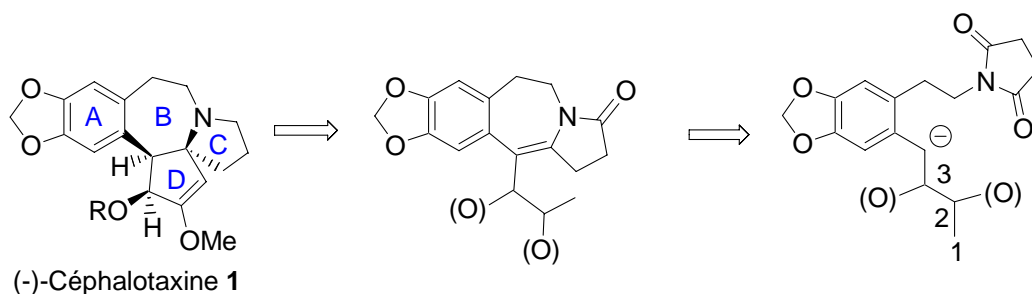
274 A. Kamal, K. V. Ramana, and M. V. Rao, *J. org. Chem.*, **2001**, 66, 997-1001.

dibromé **694** dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles d'un authentique préparé antérieurement au laboratoire (Schéma 153).



*Schéma 153*

Afin de préparer plus efficacement un dérivé tétracyclique dépourvu de fonction nitrile rendant le système inerte pour une fonctionnalisation postérieure, une autre stratégie plus convergente serait de s'affranchir de l'introduction de ces deux atomes de carbones manquants. Elle consisterait à effectuer la cyclisation anionique d'un précurseur portant un groupe électroattracteur en position benzylique et ayant les fonctionnalités en bonne place pour la fonctionnalisation du cycle D de la céphalotaxine, c'est-à-dire sur les carbones C2 et C3 (Schéma 154).

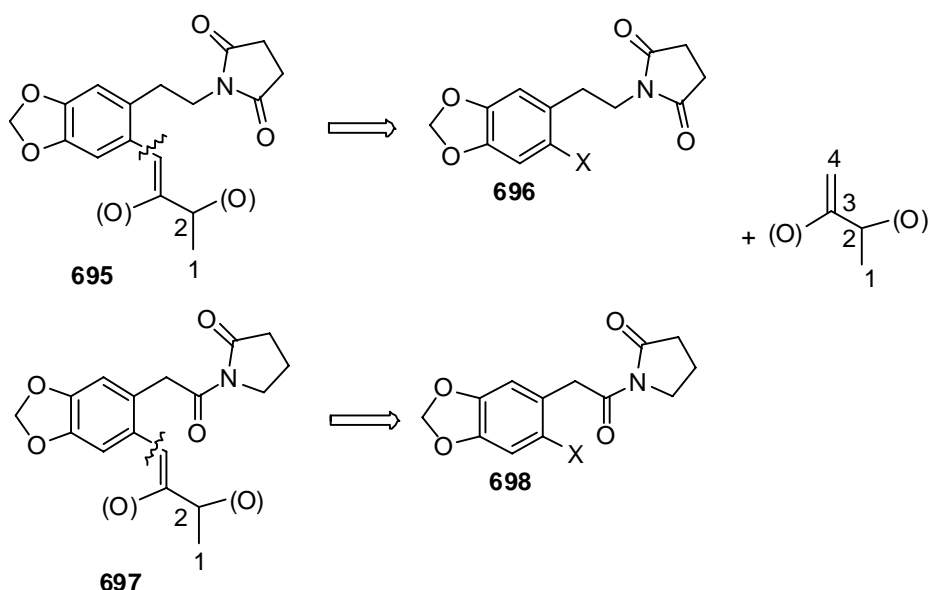


*Schéma 154*

### III.7 Stratégie par réaction de Heck

Une autre stratégie a donc été envisagée qui consiste à exploiter la réaction de Heck pour ajouter en une seule fois les carbones manquants nécessaires pour former le cycle D. Les composés **695** et **697** précurseurs potentiels de la céphalotaxine **1** pourraient être obtenus à partir des dérivés halogénés **696** et **698** (Schéma 155). Cette stratégie a été abordée au

laboratoire par le Dr Rana Alsalam.<sup>275</sup> Au cours de mes travaux de thèse, j'ai pu également contribuer à cette étude.



**Schéma 155**

Avant d'aborder nos résultats, nous présentons un aperçu de la réaction de Heck.

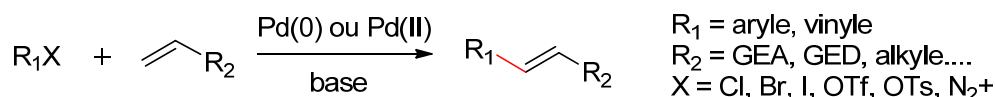
### III.7.1 Généralités

La formation de liaisons carbone-carbone catalysée par un métal de transition qui permet le couplage croisé de substrats de façons qui auraient déjà été pensées impossibles a été mise au point dans les années 1970 et a représenté une étape importante en synthèse organique. La majeure partie de la recherche sur l'élaboration de stratégies de couplage carbone-carbone a été réalisée, et certains nouveaux défis dans ce domaine ont vu le jour à la fin du 20<sup>ème</sup> et au début du 21<sup>ème</sup> siècle. Une nouvelle mentalité du chimiste organicien met l'accent sur la conception des nouvelles méthodologies capables de rendre les transformations chimiques déjà connues plus simples, plus rapides, moins chères, plus écologiques, plus générales et plus efficaces. En particulier, une attention croissante a été accordée à l'aspect «chimie verte» de ces processus, cette notion étant définie comme l'ensemble de principes qui réduisent ou éliminent l'utilisation ou la production de substances dangereuses.<sup>276</sup>

<sup>275</sup> Thèse de Doctorat série n° 1221, Université Paris Sud, 29 mars 2013.

<sup>276</sup> F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11771-11835.

Les premiers exemples de réaction de Heck,<sup>277,278</sup> définie comme le couplage d'un halogénure d'aryle ou de vinyle avec un alcène par catalyse au Pd(0), en présence d'une base, ont été rapportés de façon indépendante par Heck et Nolley,<sup>279</sup> et Mizoroki et collaborateurs,<sup>280</sup> dans le début des années 1970 (Schéma 156). Il est intéressant de noter que les premiers exemples de réaction de Heck n'utilisent pas de ligand.

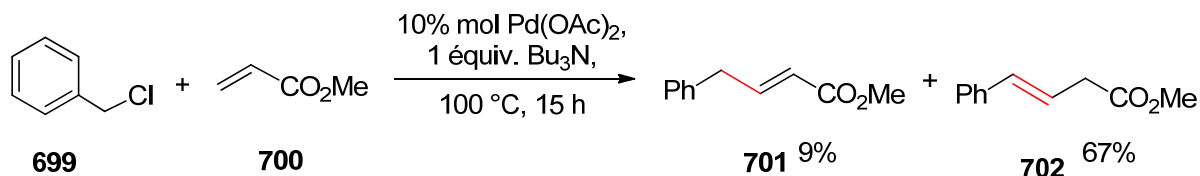


Conditions de Heck<sup>237</sup> : 10% mol Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1 équiv. Bu<sub>3</sub>N, 100 °C, 68-81%

Condition de Mizoroki<sup>238</sup> : 10% mol PdCl<sub>2</sub>, 1,2 équiv. KOAc, MeOH, 120 °C, 74-97%

**Schéma 156**

Dans ce même article, Heck a montré également que le chlorure de benzyle **699** est un partenaire de la réaction avec l'acrylate de méthyle **700**, conduisant au mélange du produit de couplage attendu **701** (9%) et du produit **702** dans lequel la double liaison s'est conjuguée avec le noyau aromatique (67%) (Schéma 157).<sup>279</sup>



**Schéma 157**

Depuis lors, la réaction de Heck a acquis un intérêt synthétique de plus en plus grand et est reconnue aujourd'hui comme une réaction efficace de couplage carbone-carbone. Depuis sa découverte, il a été montré que cette méthodologie est très versatile et un large éventail d'espèces aromatiques halogénées, triflates, tosylates et sels de diazonium<sup>281</sup> peut être utilisé avec une gamme variée d'oléfines dans des conditions diverses.<sup>282,283,284,285</sup> Enfin, un des

277 (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518-5526. (b) Voir par exemple : R. K. Arvela, S. Pasquini, M. Larhed, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6390-6396.

278 O. Reiser, dans *Preparation of alkenes a practical approach*, J.M.J. Williams, Oxford University press: Oxford, **1996**, pp 176-184.

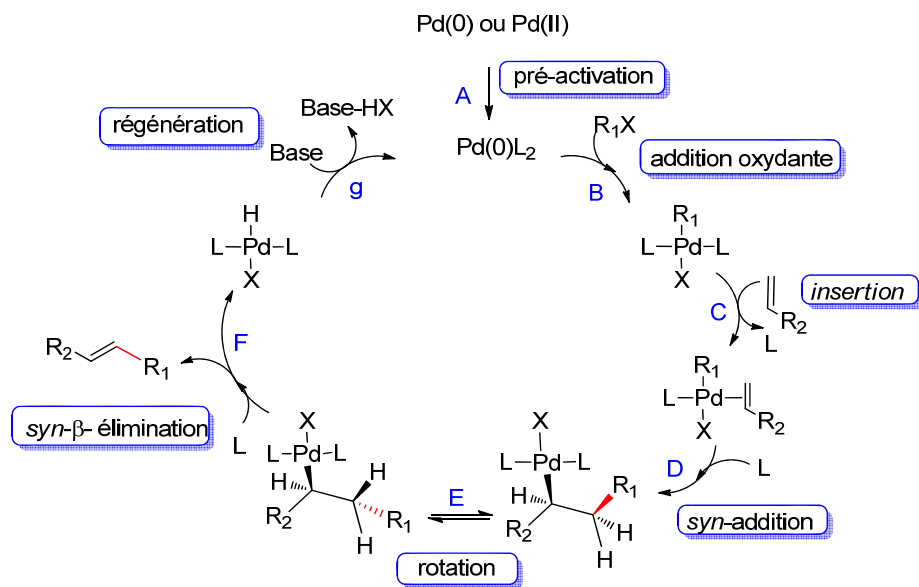
279 (a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320. (b) R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, 27, 345-390.

280 T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581.

281 E. W. Wermer M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9692-9695.

282 M. Larhed, A. Hallberg, E. Negishi, In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. Wiley-Interscience: New York, **2002**, Vol. 1, p 1133.

avantages notables de la réaction de Heck est sa sélectivité *trans* qui s'explique par le mécanisme réactionnel. Les principales étapes du mécanisme général et traditionnel de la réaction de Heck sont représentées dans le Schéma 158.



### III.7.2 Génération du catalyseur

On représente usuellement l'espèce catalytique sous la forme  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ , où L peut désigner une molécule de solvant ou un ligand « classique » de type phosphine. Elle peut être générée aussi bien à partir de  $\text{Pd}(0)$ , l'espèce la plus fréquemment utilisée étant  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , que de  $\text{Pd}(\text{II})$ , souvent sous forme d'acétate ou de chlorure de palladium. Dans ce dernier cas, le  $\text{Pd}(0)$  est généré *in situ* à partir d'une source de  $\text{Pd}(\text{II})$  stable et disponible dans le commerce, en général en présence d'une phosphine, qui joue le rôle de réducteur.

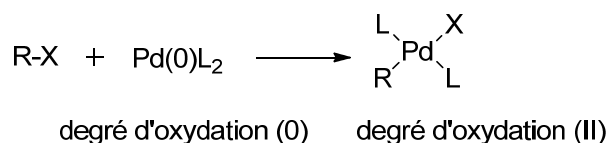
### III.7.3 Formation de l'espèce organopalladiée

Sous la forme  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ , le palladium est riche en électrons, nucléophile, et possède deux sites de coordination vacants. Il n'est dès lors pas surprenant qu'il réagisse avec des espèces électrophiles de type  $\text{R-X}$  via une addition oxydante. Dans la réaction de Heck, elle constitue l'étape cinétiquement limitante (Schéma 159).

283 (a) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 427-436. (b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-66.

284 N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-76.

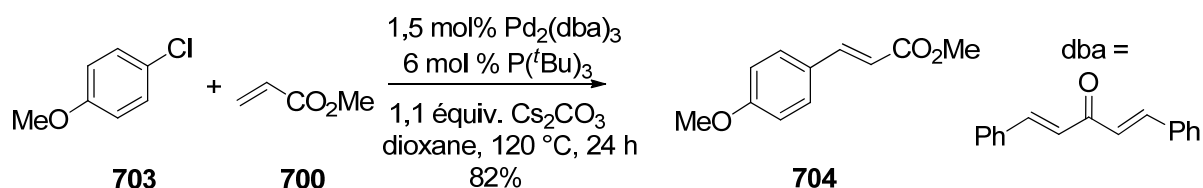
285 H. Von Schenck, B. Åkermark, M. Svensson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3503-08.



**Schéma 159:** Formation de l'espèce organopalladiée par addition oxydante

Ces réactions sont limitées aux composés R-X de type vinyle, aryle, et benzyle, car si le groupement R présente un hydrogène en  $\beta$  du palladium, après l'addition oxydante, le complexe n'est pas stable et conduit dans la foulée au produit de  $\beta$ -élimination au lieu d'insérer une oléfine.

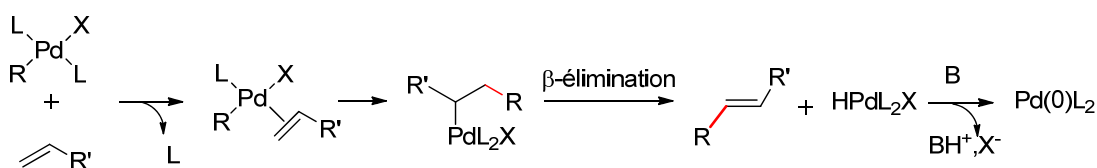
Pour ce qui est du groupement X, il a été montré l'ordre de réactivité est les suivants: I > Br >> Cl. Toutefois, de nouveaux catalyseurs qui permettent d'utiliser les dérivés chlorés, plus stable et beaucoup moins onéreux que leurs analogues iodés et bromés, ont été développés. Ainsi, pour les dérivés aromatiques chlorés, Fu préconise l'utilisation du système catalytique  $Pd_2(dba)_3$ ,  $P(t-Bu)_3$  et  $Cs_2CO_3$  dans le dioxane (Schéma 160).<sup>286</sup> Le dérivé chloré aromatique **703** est ainsi couplé efficacement à l'acrylate de méthyle **700** conduisant au *p*-méthoxycinnamate **704** avec 82% de rendement.



**Schéma 160**

### III.7.4 Transformation de l'espèce organopalladiée

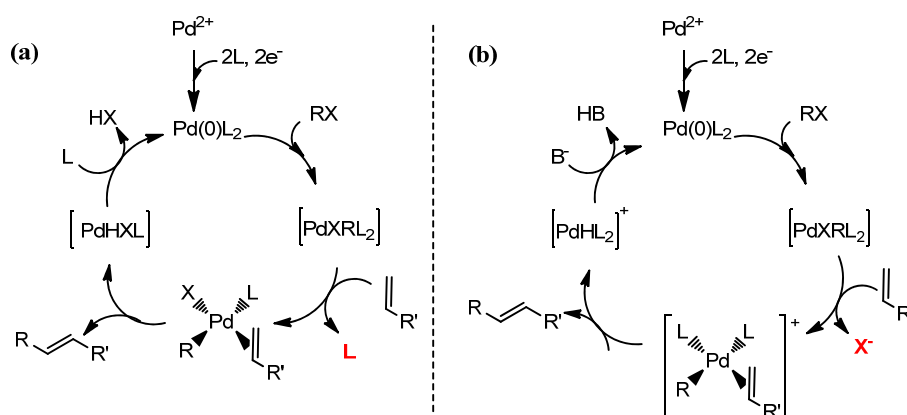
La transformation de l'espèce organopalladiée commence par la coordination de l'oléfine, qui s'accompagne inévitablement de la perte d'un ligand. S'en suit la *syn*-insertion qui conduit à une espèce  $\sigma$ -alkyl palladium instable, qui subit une *syn*- $\beta$ -élimination formant le produit *trans* (Schéma 161).



**Schéma 161:** Etapes d'insertion et de  $\beta$ -élimination

<sup>286</sup> A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 10-11.

Deux mécanismes sont envisageables, selon la nature du ligand qui quitte le complexe pour permettre la coordination de l'oléfine. Dans le cas d'un ligand neutre (Schéma 162, (a)), le complexe généré est neutre. C'est le mécanisme généralement admis pour les réactions de Heck «classiques» qui mettent en jeu des halogénures ( $X = \text{I}, \text{Br}$ , éventuellement  $\text{Cl}$ ). Dans le cas d'un groupe partant  $X^-$  (Schéma 162, (b)), le complexe est cationique. Ce type de mécanisme est prépondérant lorsque l'on utilise des triflates ( $X = \text{OTf}$ ), la liaison  $\text{Pd-X}$  étant alors nettement plus labile, ou lorsque l'additif est un sel d'argent ou encore avec des ligands phosphine bidentates.<sup>287</sup>



**Schéma 162:** Mécanismes de la réaction de Heck neutre (a) et cationique (b)

La dernière étape du cycle catalytique consiste en la libération du produit par *syn*- $\beta$ -élimination, qui s'accompagne de la régénération de l'espèce catalytique  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$  par élimination réductrice sur le complexe  $\text{HPdXL}_2$  à l'aide d'une base (Schéma 161).

### III.7.5 Contrôle de la régiosélectivité

Le contrôle de la régiosélectivité est particulièrement intéressant d'un point de vue académique. Il est affecté par une variété des facteurs différents tels que des effets stériques, la nature électronique des oléfines et leurs homologues aryle, le système catalytique et le solvant utilisé dans la réaction.<sup>288,289,290</sup> Il est aujourd'hui largement reconnu que les oléfines pauvres en électrons tels que les acrylates et acrylonitriles donnent généralement des produits couplage terminal (souvent mentionnés comme les  $\beta$ -produits), tandis que les oléfines riches en électrons ont tendance à donner les mélanges de couplage  $\alpha$ -interne et des produits  $\beta$ -terminaux en conditions standard de réaction de Heck (Schéma 163).<sup>288</sup>

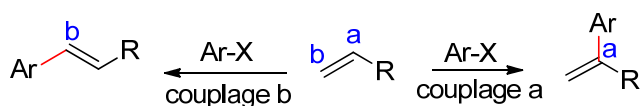
287 R. J. Deeth, A. Smith, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7144-7151.

288 Von Schenck, H.; Åkermark, B.; Svensson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3503.

289 Deeth, R. J.; Smith, A.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7144.

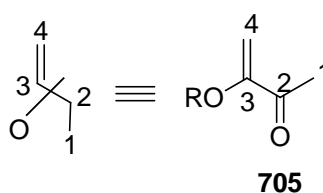
290 Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; von Schenck, H.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5212.





*Schéma 163*

Dans notre cas, nous souhaitons obtenir un produit de couplage  $\beta$ -terminal, ce qui devrait être le cas avec un acrylate. Pour apporter les bons degrés d'oxydation en position 2 et 3, l'oléfine requise doit être de type monoénol de la 2,3-butanedione **705** (schéma 164).



*Schéma 164*

L'oléfine étant à la fois porteuse d'un groupement attracteur (cétone) et d'un groupement donneur (alkoxy ou acyloxy), le problème de la régiosélectivité pourrait être rencontré.

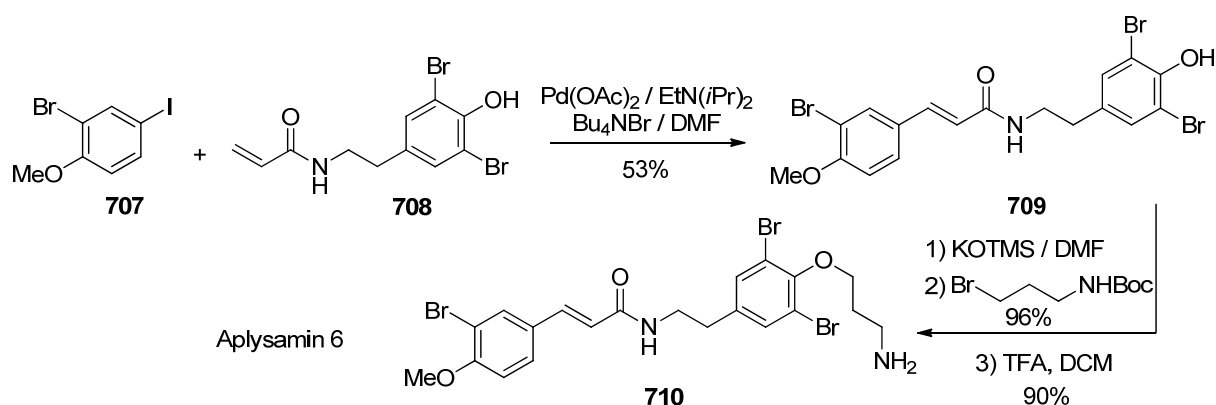
### III.7.6 Applications synthétiques

#### III.7.6.1 La réaction de Heck pour la synthèse de produits naturels

De nombreuses synthèses se basent sur une réaction de couplage de Heck. Par exemple, le groupe de Michael Organ<sup>291</sup> rapporte une approche globale vers les composés de type aplysamine **710**, récemment isolée et qui présente une activité anticancéreuse intéressante.

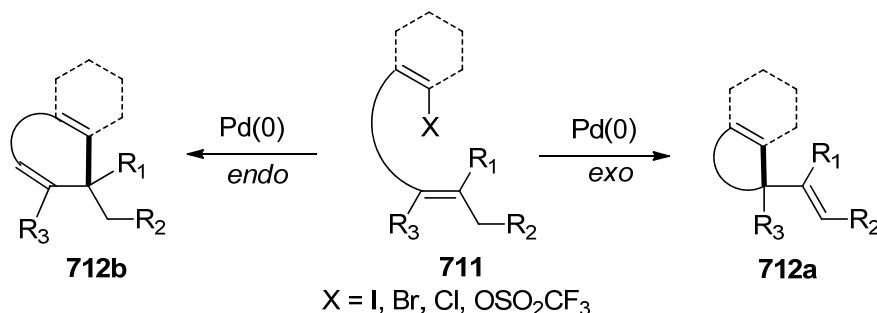
L'originalité de cette synthèse se base sur une réaction de Heck pour préparer le motif amide cinnamique et la mise en œuvre de la réaction en flux continu avec un chauffage par irradiation micro-onde pour le couplage de Heck, ce qui permet de faire varier facilement les différents fragments, permettant d'envisager la synthèse de nombreux dérivés (Schéma 165).

<sup>291</sup> S. Achanta, V. Liautard, R. Paugh, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12797.



### III.7.6.2 La réaction de Heck dans la synthèse de la céphalotaxine

Les réactions de cyclisation intramoléculaires de Heck sont d'autant plus importantes qu'elles sont parmi les quelques méthodologies de création des centres quaternaires et tertiaires asymétriques.<sup>292</sup> Le problème majeur de ces cyclisations intramoléculaires est le contrôle des modes *exo* ou *endo* (Schéma 166) selon que la double liaison se forme en *exo* ou en *endo* de cycle formé.<sup>293</sup>



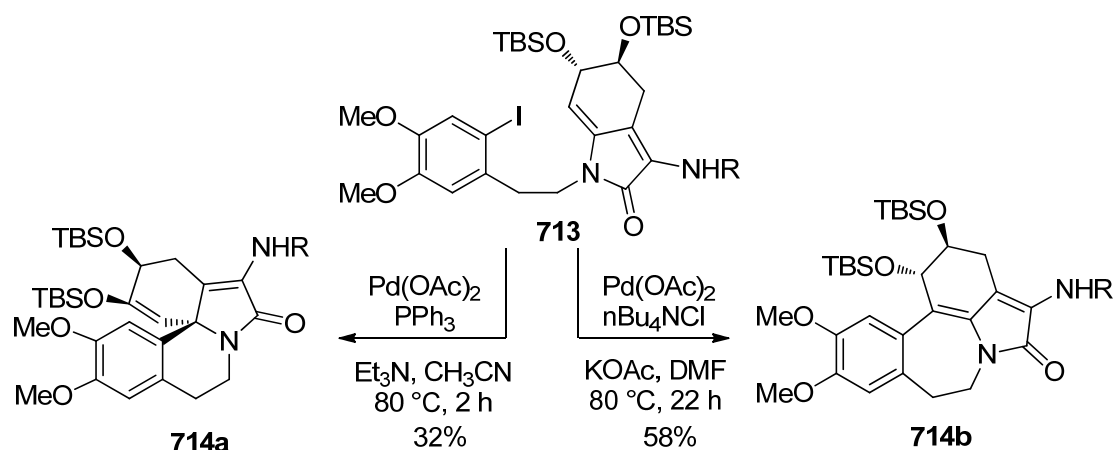
Sans rentrer dans le détail de ces approches qui dépassent le cadre de notre étude, signalons que les conditions réactionnelles influent beaucoup sur la régiosélectivité *exo*- et *endo*- de la cyclisation. Par exemple, avec les conditions transfert de phase de Jeffery<sup>294</sup>, Rigby et collaborateurs<sup>295</sup> ont obtenu la benzazépine **714b** par cyclisation *endo* avec 58% de rendement à partir du dérivé iodé **713**, alors que dans des conditions classiques c'est l'isomère *exo* **714a** qui est obtenu (Schéma 167).

292 W. Cabri, I. Candiani, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1481-1486.

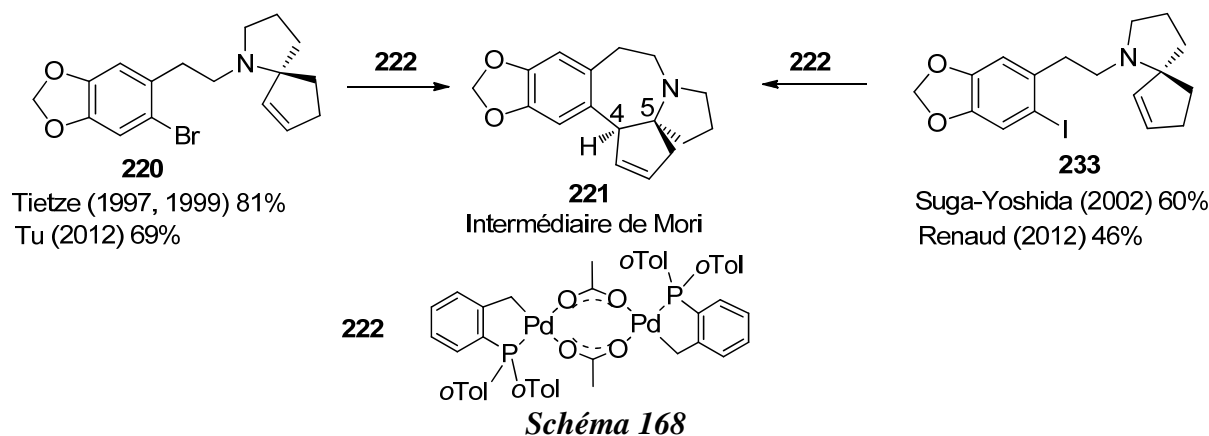
293 F. E. Ziegler, U. R. Chakraborty, R. B. Weisenfeld, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 4035-4040.

294 Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130.

295 J. H. Rigby, R. C. Hughes, M. J. Heeg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7834-7835.



Nombre de stratégies innovantes de synthèse de la CET **1** ont été élaborés depuis les premières synthèses totales par Weinreb et Semmelheck dans les années 1970. Pour la construction du squelette tétracyclique ABCD, certaines des approches de fermeture de cycle B se basent sur tel couplage de Heck intramoléculaire d'un précurseur arylique halogéné portant une unité spirocyclique insaturée. Cette stratégie développée par le groupe de Tietze en 1997, a été utilisée par les équipes de Ikeda, Suga-Yoshida, Hayes, Stoltz, El bialy, Tu et Renaud (Schéma 168, Tableau 35). Le système catalytique est en général composé du palladacycle de Hermann-Beller **222**, de l'acétate de tétra*n*butylammonium dans un mélange de solvants aqueux.

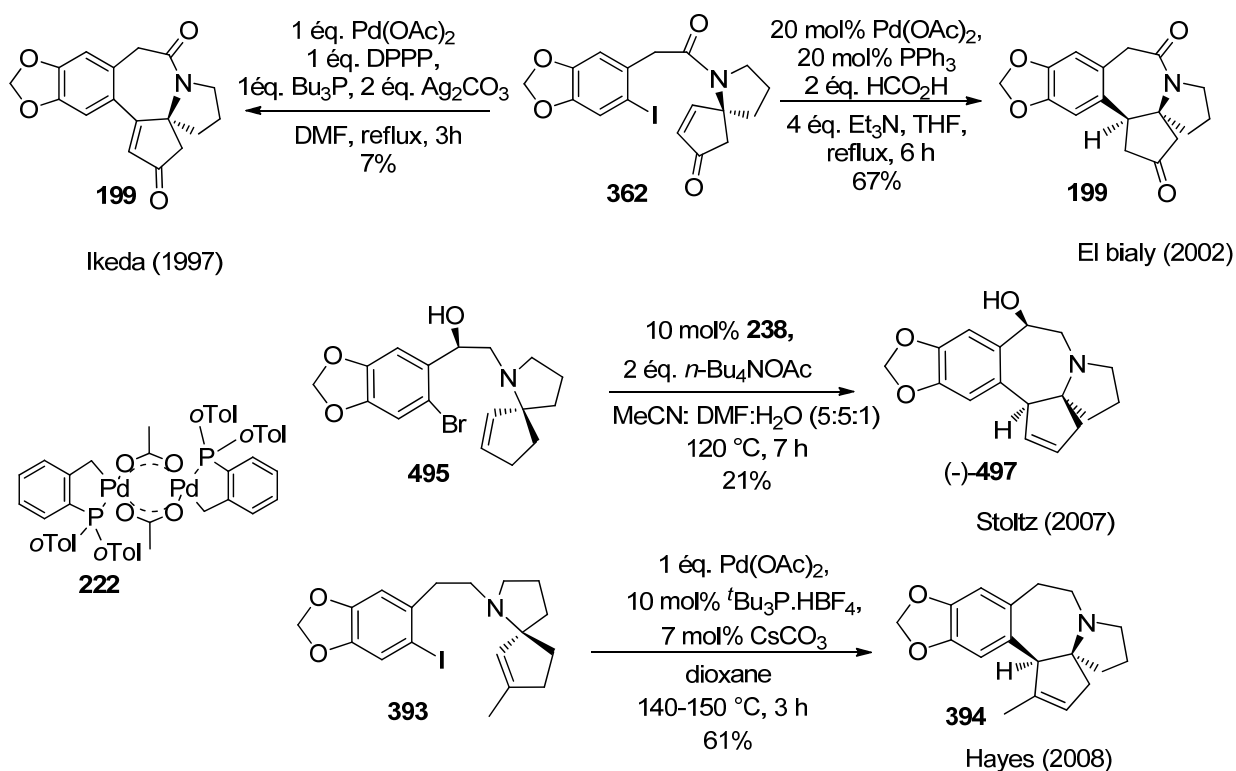


Le produit de cyclisation *exo* qui possède la configuration du centre C<sub>4</sub> dictée par celle du centre C<sub>5</sub> comme dans la CET, est l'intermédiaire de Mori **221** obtenu aussi bien à partir du dérivé bromé **220** que du dérivé iodé **233**.

**Tableau 35:** Conditions pour la réaction de Heck intramoléculaire pour la synthèse de l'intermédiaire de Mori

Entrée	Auteurs	238 mol%	Conditions	Rendement 237 %
1	Tietze (1997)	6	2,2 éq. <i>n</i> -BuNOAc, DMF:CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (5:5:1), 115 °C, 4 h	80%
2	Tietze (1999)	4	2 éq. <i>n</i> -BuNOAc, DMF:CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (5:5:1), 120 °C, 7 h	81% 87% ee
3	Tu (2012)	10	2 éq. <i>n</i> -BuNOAc, DMF:CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (5:5:1), 120 °C, 7 h	69% 80% ee
4	Suga-Yoshida (2002)	5	2,25 éq. <i>n</i> -BuNOAc, DMF:CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (5:5:1), 120 °C, 17 h	60%
5	Renaud (2012)	4	2 éq. <i>n</i> -BuNOAc, DMF:CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (5:5:1), 120 °C, 7 h	46% 94% ee

Le précurseur tolère des substituants comme l'ont montré Ikeda et El Bialy (amide), Stoltz (alcool) et Hayes (méthyle) (Schéma 169).



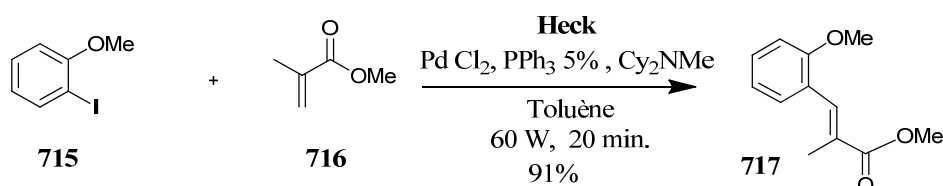
**Schéma 169**

Finalement, El Bialy a montré que des conditions de Heck réducteur, en présence d'acide formique conduisant au produit saturé **199** avec 67% de rendement, sont supérieures aux conditions classiques utilisées par Ikeda pour la cyclisation de l'iodé l'amido-énone **362** conduisant au produit insaturé avec seulement 7% de rendement.

Il ressort de cette étude bibliographique non exhaustive que les conditions de couplage de Heck sont très variables et qu'en dehors des modulations des substrats, il existe de très nombreuses possibilités de faire varier le milieu, le catalyseur, le ligand ou encore des additifs pour atteindre l'efficacité escomptée. Le problème réside alors dans le choix du système....

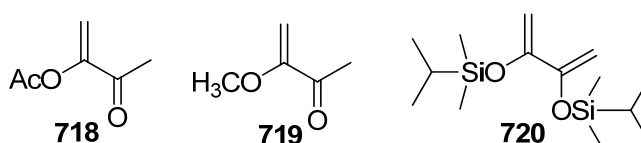
### III.7.7 Résultats obtenus dans notre groupe

Au cours de sa thèse de doctorat, le Dr. Rana Alsalam a optimisé par la méthode des plans d'expériences les conditions du couplage entre l'anisole iodé **715** et le méthacrylate de méthyle **716** conduisant à des résultats intéressants en utilisant le catalyseur PdCl<sub>2</sub>, le ligand PPh<sub>3</sub> et la base Cy<sub>2</sub>NMe dans le toluène, et en appliquant la méthode d'activation microondes à la réaction de Heck (schéma 170).



*Schéma 170*

Cependant il n'a pas été possible de coupler des dérivés tels que **718**, **719** et **720** qui ont probablement polymérisé dans le milieu (figure 40).

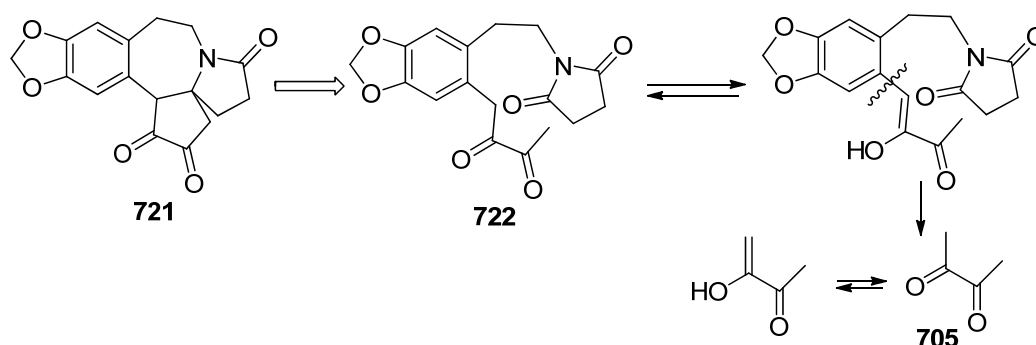


*Figure 40*

### III.7.8 Tentatives de couplage de Heck

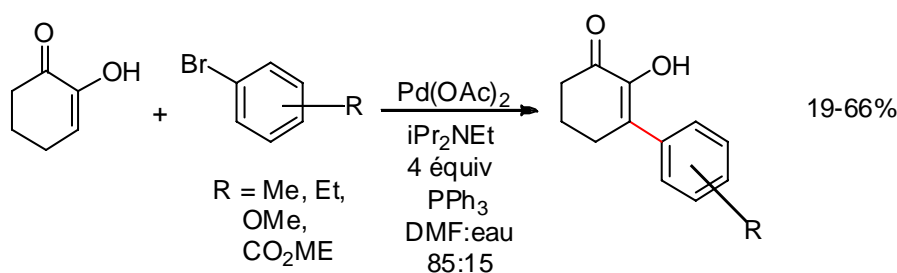
Nous avons décidé d'étudier ce couplage en exploitant les conditions optimisées par le plan d'expérience sur d'autres dérivés iodés et avec d'autres oléfines telles que la 2,3-butanedione **705** et l'alcool allylique. Ce dernier a déjà été utilisé dans des couplages de Heck et il est stable dans ces conditions. Par contre, la 2,3-butanedione n'a jamais été utilisée pour ces couplages.

Le choix de la chaîne latérale dépend du nombre de carbones désirés et de leurs degrés d'oxydation. Une chaîne à quatre carbones oxydés en deux positions adjacentes comme la 2,3-butanedione est la chaîne idéale (schéma 171). Egalement, cette chaîne doit être impliquée dans la réaction de cyclisation anionique pour former les cycles B et D de la céphalotaxine (schéma 171). Une telle dione **722** est en équilibre tautomère avec la forme énol qui met en évidence une déconnection selon Heck. De plus la dione est supposée de stabiliser l'anion benzylique indispensable à cette cyclisation pour former le cycle B de la céphalotaxine (schéma 171).



*Schéma 171*

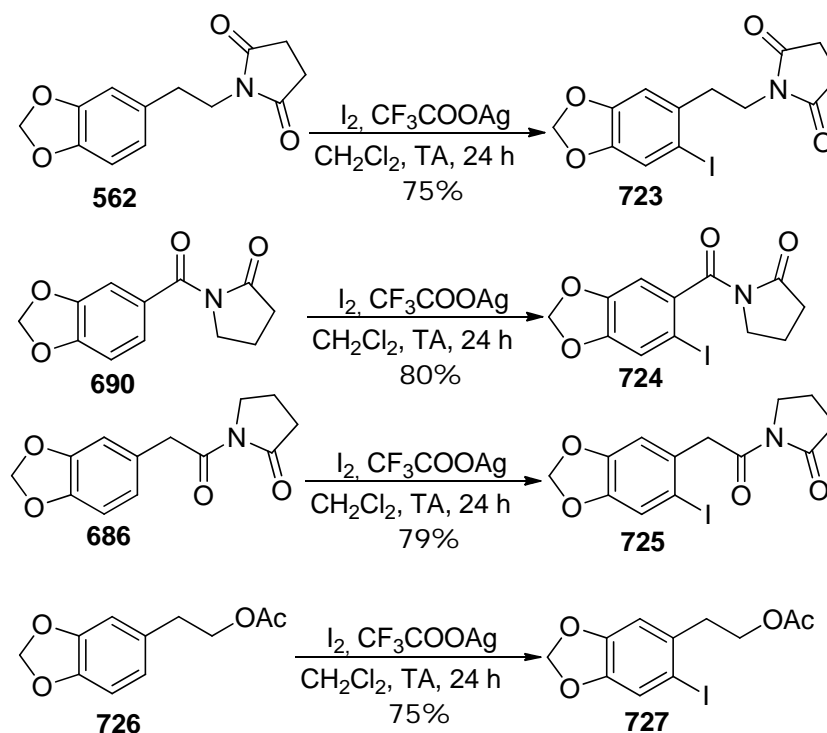
L'équipe de Halberg a montré que le couplage de Heck peut être réalisé avec un dérivé analogue de la 2,3-butanedione comme la 1,2-cyclohexanedione. Ce couplage a été effectué avec des aromatiques activés et désactivés avec des rendements acceptables (schéma 172). Le plus faible rendement de 19% est obtenu avec l'ortho-bromotoluène.



*Schéma 172*

Afin de réaliser les couplages de Heck, nous avons commencé par la préparation des dérivés iodés. Plusieurs méthodes permettent d'ioder un dérivé aromatique. L'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) est une source d'atomes d'iode particulièrement attractive pour l'iodation directe de composés aromatiques. Elle nécessite une activation par des protons, des ions

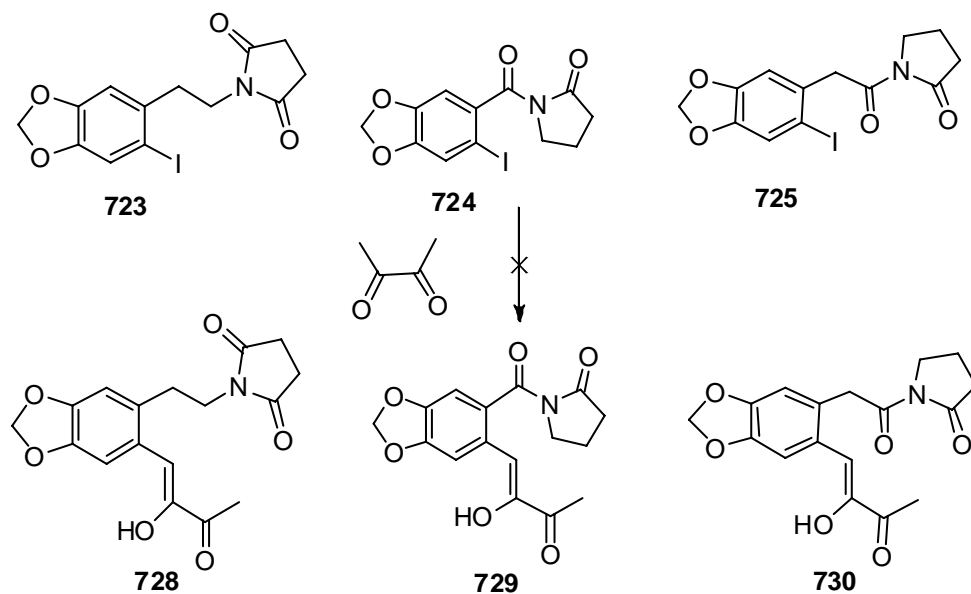
métalliques ou un solvant adéquat et le piégeage de l'acide iodhydrique formé *in situ* pour éviter le clivage de la liaison C-I. Pour la réaction d'iodation nous avons appliqué la méthode de Tietze qui donne les dérivés iodés correspondant **723-727** un bon rendement avec une bonne régiosélectivité (schéma 173).<sup>296</sup> Cette iodation est effectuée par l'iode, le trifluoroacétate d'argent en quantité stoechiométrique dans le dichlorométhane à température ambiante.



**Schéma 173**

Nous avons donc décidé d'utiliser les conditions développées dans notre laboratoire (entrée 1, tableau 35) ainsi que les conditions de Halberg (entrée 3, tableau 36). Cependant, il n'a pas été possible d'isoler les produits de couplage souhaités **728-730** de la 2,3-butanedione avec les aromatiques iodés préparés (schéma 174).

296 S. M. Hubig, W. Jung, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6233-6244. (b) L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, Klaus Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2433-2444.



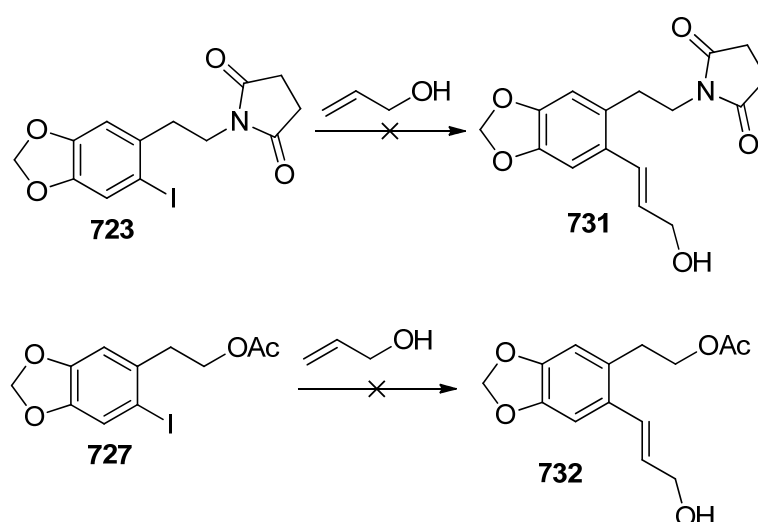
**Schéma 174**

**Tableau 36:** Conditons pour la réaction de Heck (Schéma 174)

Entrée	Catalyseur (5 %)	Iodé Echelle	Base (éq.)	Ligand mol %	Solvant	Conditions	Produit rendement %
1	PdCl <sub>2</sub>	<b>723</b> 0,134 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	Toluène	20 min. 150 °C 200W	<b>562</b> (90 )
2	PdCl <sub>2</sub>	<b>723</b> 1,39 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	Toluène	60 min. 120 °C 50W	<b>562</b>
3	PdCl <sub>2</sub>	<b>723</b> 0,77 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	Toluène	20 min. 150 °C 60W	<b>562</b> (85)
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<b>723</b> 0,77 mmol	iPr <sub>2</sub> NEt 4 éq.	PPh <sub>3</sub> 13%	DMF :Eau 85:15	50 min. 100 °C 50W	<b>562</b> (100)
5	PdCl <sub>2</sub>	<b>723</b> 1,39 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	DMF :Eau 85:15	40 min. 100 °C 50W	<b>562</b> (65)
6	PdCl <sub>2</sub>	<b>723</b> 1,39 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	DMF	40 min. 100 °C 50W	<b>562</b>
7	PdCl <sub>2</sub>	<b>724</b> 1,39 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	DMF :Eau 85:15	40 min. 100 °C 50W	<b>724</b> acide pipéronylique (10)
8	PdCl <sub>2</sub>	<b>725</b> 0,134 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 8 éq.	PPh <sub>3</sub> 5%	Toluène	20 min. 100 °C 200W	<b>725</b> (18) et polymère
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<b>725</b> 0,134 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 4 éq.	PPh <sub>3</sub> 12%	DMF :Eau 85:15	20 min. 100 °C 50W	<b>686</b> et Polymère
10	PdCl <sub>2</sub>	<b>725</b> 0,268 mmol	Cy <sub>2</sub> NMe 4 éq.	PPh <sub>3</sub> 12%	DMF :Eau 85:15	30 min. 100 °C 50W	<b>725</b> et produit hydrolysé (l'acide)



Pour écarter l'hypothèse de la polymérisation de la 2,3-butanedione dans les conditions du couplage qui pourrait être une cause de l'échec du couplage, nous avons tenté de coupler les iodes **721** et **732** à l'alcool allylique (schéma 175). Malgré nos essais pour éviter l'utilisation d'un ligand qui dans certains cas se montre délétère pour la réaction<sup>297</sup> nous n'avons pas non plus obtenu les produits attendus (tableau 37).



*Schéma 175*

**Tableau 37:** Conditions pour la réaction de Heck sans ligand phosphine (schéma 175)

	<b>Matière première</b>	<b>Conditions</b>	<b>Produit Rendement %*</b>
1	<b>723</b> , 0,77 mmol	20 min. 150 °C, 60 W	<b>723</b> (80) et <b>562</b> 20)
2	<b>723</b> , 0,77 mmol	85 °C, 18 h	<b>723</b> (90) et <b>562</b> 10)
3	<b>727</b> , 0,77 mmol	20 min. 150 °C, 60 W	<b>726</b> (90) et <b>727</b> 10)
4	<b>727</b> , 0,77 mmol	85 °C, 18 h	<b>726</b> (95) et <b>727</b> (5)

5% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1 éq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO,<sup>298</sup> \* selon les spectres RMN

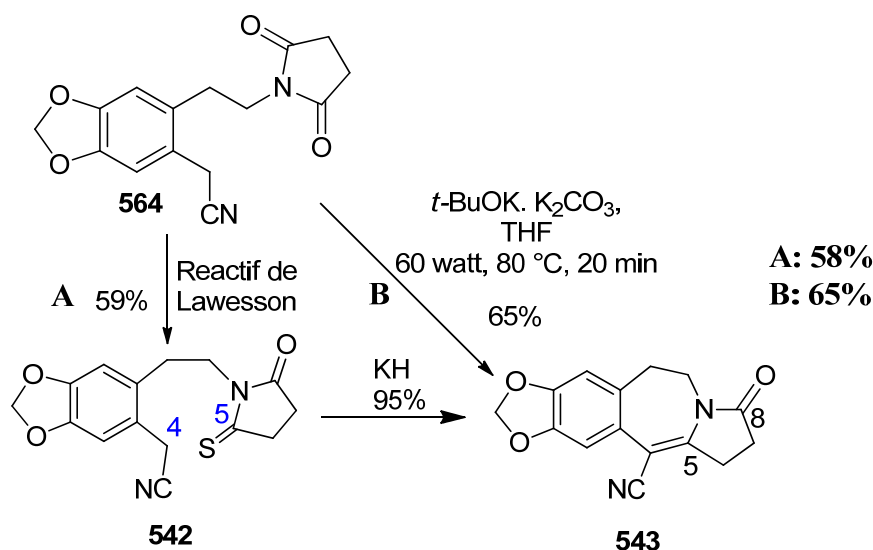
Le couplage de Heck intermoléculaire est beaucoup plus difficile que le couplage intramoléculaire qui a été développé avec beaucoup de succès pour la synthèse de la céphalotaxine pour des dérivés encombrés et désactivés par le système benzodioxole. Nous remarquons cependant que l'insertion du palladium a eu lieu car les dérivés iodés réduits sont obtenus bien que le couplage avec l'oléfine n'ait pas eu lieu. Il est possible que l'oléfine polymérise en présence de base à haute température ou que le produit de couplage porteur du motif 1,2-dione réactif en milieu basique conduise à des polymères.

<sup>297</sup> C. Guillou, communication personnelle.

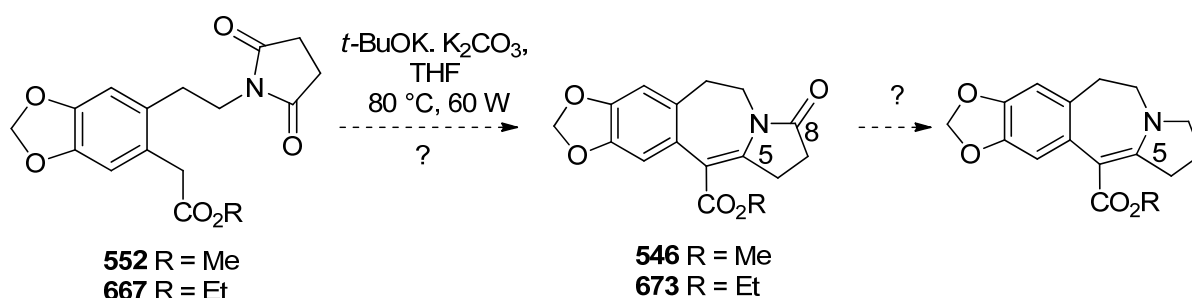
<sup>298</sup> A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3815-17

### III. 8 Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons réussi à développer une nouvelle méthode pour la cyclisation de l'énaminonitrile **543** qui s'affranchit de la préparation du dérivé monothioimide **542** ce qui réduit d'une étape la synthèse du tétracycle **543** et augmente le rendement global de 7% (schéma 176). Nous avons découvert une nouvelle synergie de bases en utilisant un mélange constitué d'une base organique, *t*-BuOK, et d'une base inorganique, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, qui permet d'effectuer cette cyclisation directe de l'imide **564** en unité tétracyclique **543** avec 65% de rendement.



Nous avons voulu ensuite appliquer cette méthode de cyclisation directe des imides aux dérivés esters **552** et **667** en vue d'obtenir des tétracycles énamidoesters **543** et **673** qui, contrairement au dérivé nitrile réduit **544**, seraient susceptibles d'additionner les deux carbones manquants du squelette de la céphalotaxine **1** (schéma 177).



Cependant ces conditions développées au cours de ce travail n'ont pas permis d'obtenir les composés souhaités **546** et **673**. Seul le composé diacide **669** a été isolé avec un rendement de 96% (schéma 178).

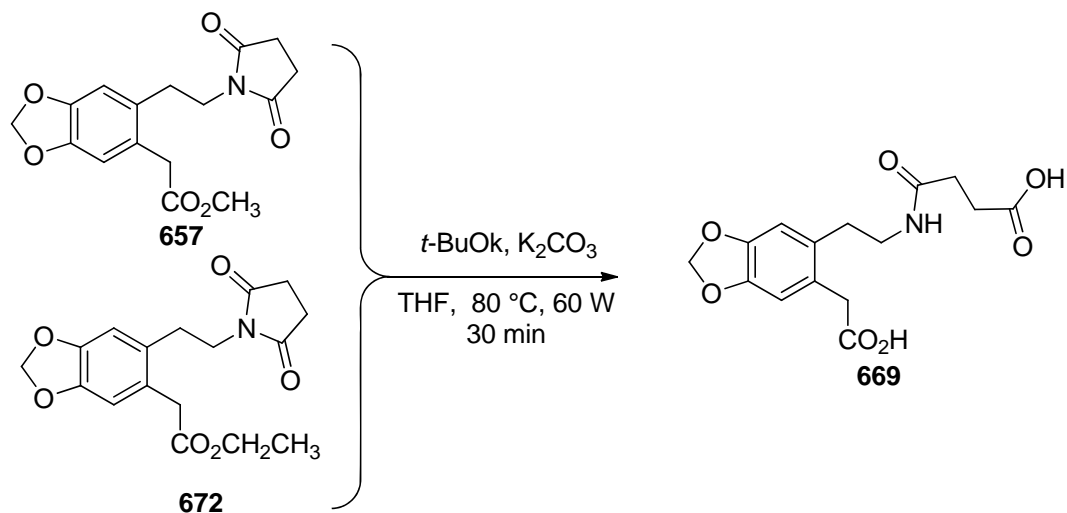


Schéma 178

Afin d'étudier l'influence du groupement ester sur cette réaction de cyclisation ( $\text{R} = \text{Me}$  ou  $\text{Et}$ ), nous avons été amenés à développer une nouvelle méthode pour la solvolysé de nitriles en utilisant l'activation microonde qui permet d'obtenir les esters correspondants rapidement et efficacement (schéma 179). Nous avons ensuite généralisé cette méthode à une dizaine de dérivés nitriles aromatiques ou aliphatiques.

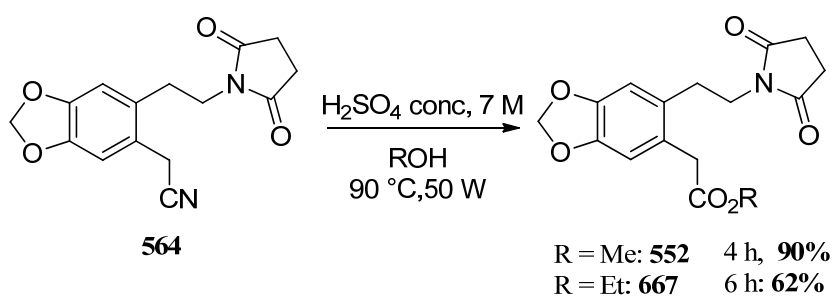


Schéma 179

Enfin, une stratégie alternative pour apporter directement la chaîne  $\text{C}_1\text{-C}_4$  avec les bons degrés d'oxydation par réaction de Heck de l'iodé **721** avec le 2,3-butanedione n'a pas permis d'obtenir la dione-imide **728** recherchée (schéma 180). De même d'autres dérivés

iodés orthosubstitués n'ont pas conduit aux produits de couplage escomptés, que ce soit avec la 2,3-butanedione ou avec l'alcool allylique.

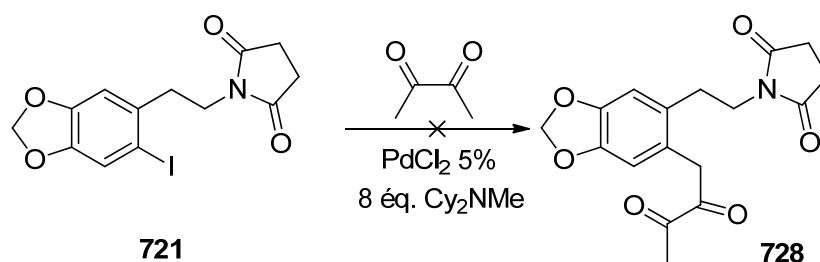


Schéma 180

En vue d'élaborer la cyclisation d'analogues imides, nous avons cherché à préparer des dérivés imide homologue inférieur **688** ou régioisomère **683** (schéma 181). Cependant, nous avons été freinés par l'étape de bromométhylation des dérivés imides **686** et **690** qui a conduit respectivement aux dérivés acide **687** ou **692**.

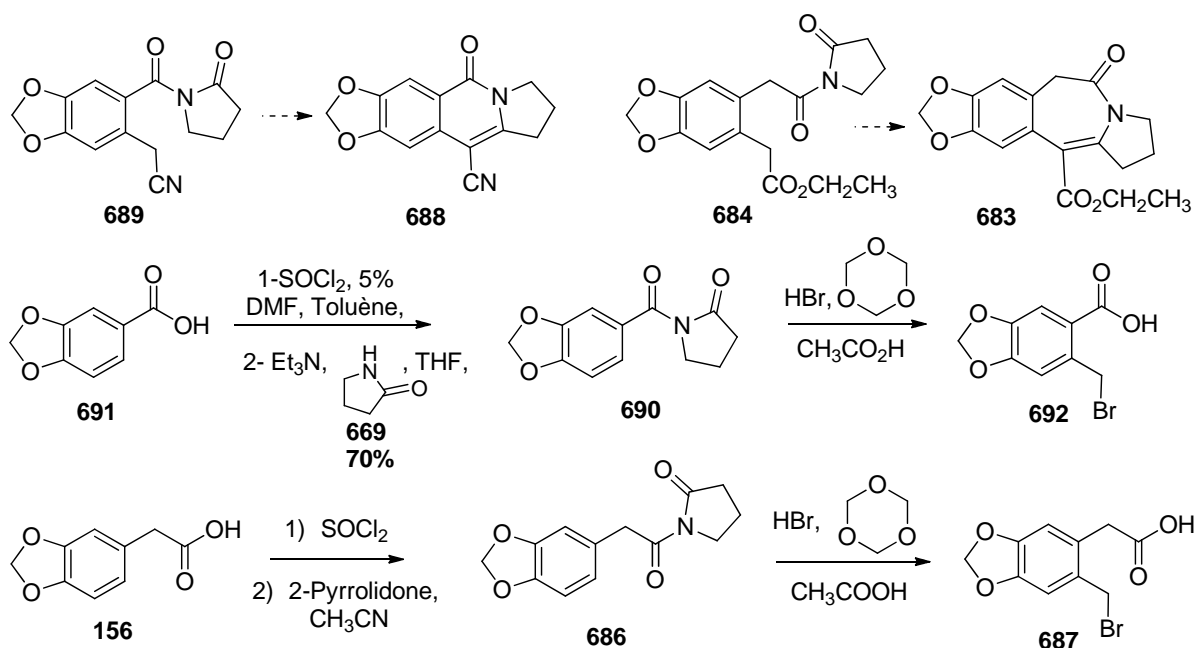
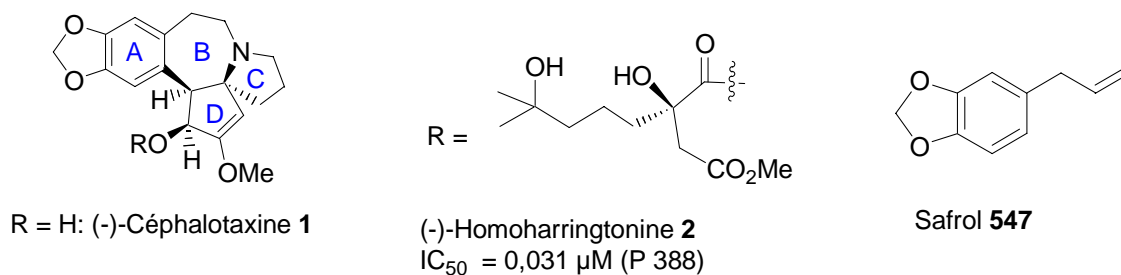


Schéma 181

Au terme de ces études, bien que nous n'ayons pu décrire une voie d'accès efficace aux tétracycles ester **546** et **673** (schéma 177), nous avons pu améliorer l'accès au tétracycle nitrile **543** en nous affranchissant de dérivé monothioimide **542** et décrire des conditions efficaces de solvolysse de nitriles qui accélèrent le processus en le rendant total.

## IV Conclusion générale et perspectives

Les vertus thérapeutiques des extraits de plantes du genre *Cephalotaxus* sont connues depuis très longtemps en Chine où ils font partie de la pharmacopée traditionnelle notamment pour le traitement des leucémies. Des chimistes se sont intéressés à l'extraction, à la détermination de la structure, à la biogenèse et à l'activité biologique des esters naturels de la céphalotaxine **1** (CET) dont ils sont issus, en vue de leur utilisation thérapeutique. De nombreux chimistes ont bien sûr tenté de les synthétiser pour s'affranchir de la ressource végétale rare et protégée. Parmi ces esters, l'homoharringtonine **2** (HHT) possède de remarquables propriétés antitumorales, notamment antileucémiques (Figure 41). Son activité est d'autant plus remarquable qu'elle s'étend aux leucémies qui résistent au traitement par l'imitanib (Gleevec<sup>®</sup>). Elle est utilisée pour cette indication en Chine et a reçu un agrément en Europe comme médicament orphelin et elle a été approuvée par le FDA en octobre 2012 comme traitement de leucémie myéloïde aiguë, pour les patients qui sont résistants aux deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces esters ou HHT **2** et leurs analogues sont ainsi des molécules très importantes à synthétiser dans le cadre du traitement de la leucémie. Pour l'instant l'HHT **2** est produite à partir de (-)-CET **1** d'origine naturelle, par hémisynthèse. Cependant, sa purification est complexe et sa pureté insuffisante. En vue de faciliter son utilisation en thérapeutique de l'HHT **2**, il est donc important de disposer d'une synthèse efficace de la (-)-CET **1** de grande pureté qui pourra permettre de s'affranchir de la ressource végétale rare et d'autre part d'explorer l'activité biologique d'analogues originaux.



**Figure 41**

L'objectif de mon travail de thèse est d'explorer plusieurs approches de synthèse de la céphalotaxine **1**

## Conclusions

**La première approche** s'appuie sur une déconnexion originale pour la formation du cycle B entre les carbones 4 et 5, selon une stratégie de type  $A \rightarrow AC \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$  (Schéma 182) dont l'intermédiaire pivot est un tétracycle **544** dont la synthèse expéditive s'effectue en seulement 8 étapes et 18,5% de rendement global à partir du safrol **540** dont la chaîne allyle apporte les futurs C<sub>10</sub> et C<sub>11</sub> de la céphalotaxine.<sup>231a,b</sup> La réaction de cyclisation anionique originale du monothioimide **542** formant le cycle B 3-benzazépine de la CET est très efficace. L'obtention du tétracycle **543** est donc aisée. Ces études ont permis une synthèse originale d'intermédiaires clés tétracycliques **543** et **544** préfigurant le système ABC de la CET **1** obtenus respectivement en 7 et 8 étapes à partir du safrol **540** (schéma 182).

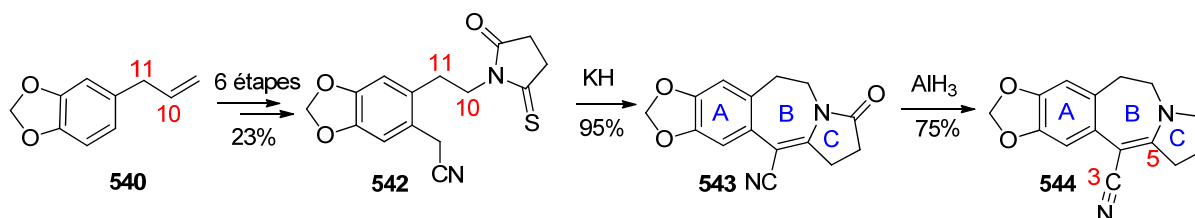


Schéma 182

Cependant aucune des unités tétracycliques **543** ou **544** n'ont pu être transformée en vue de la formation du cycle D de la CET **1**<sup>231</sup>. En particulier, l'addition nucléophile de réactifs apportant les atomes de carbone C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> sur la fonction nitrile ou en C<sub>5</sub> sont inopérantes bien que des études préliminaires par DFT aient validé cette stratégie,<sup>233</sup> les charges partielles sur ces atomes C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> du tétracycle **544** ayant été déterminées expérimentalement par diffraction des RX haute résolution comme étant quasi nulles (+0,01 et +0,07 respectivement),<sup>236</sup> ce qui explique à posteriori les échecs rencontrés (Figure 42).

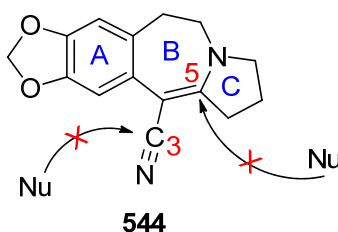
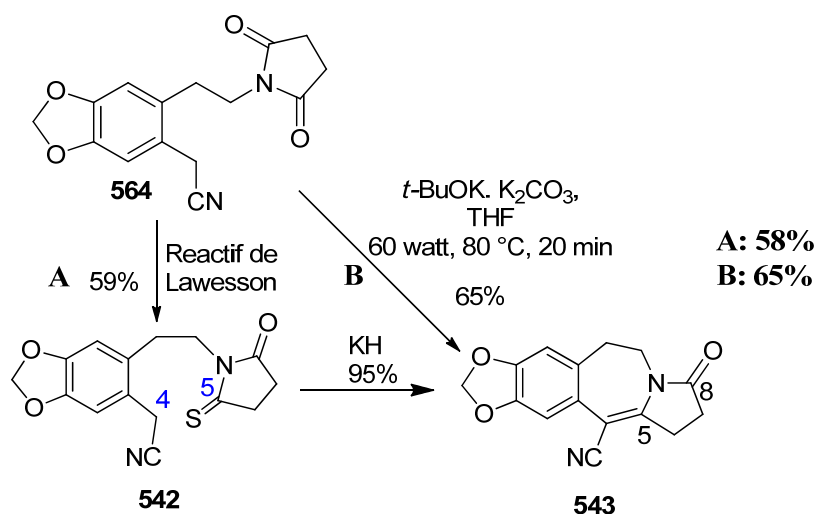


Figure 42

Lors de nos travaux visant à fonctionnaliser ce tétracycle nitrile **544**, nous avons réussi à améliorer la synthèse et le rendement de l'énamidonitrile tétracyclique **543** qui

s'affranchit de la préparation du dérivé monthioimide **542**, ce qui réduit d'une étape la synthèse du tétracycle **543** et augment le rendement global de 7% (schéma 183).

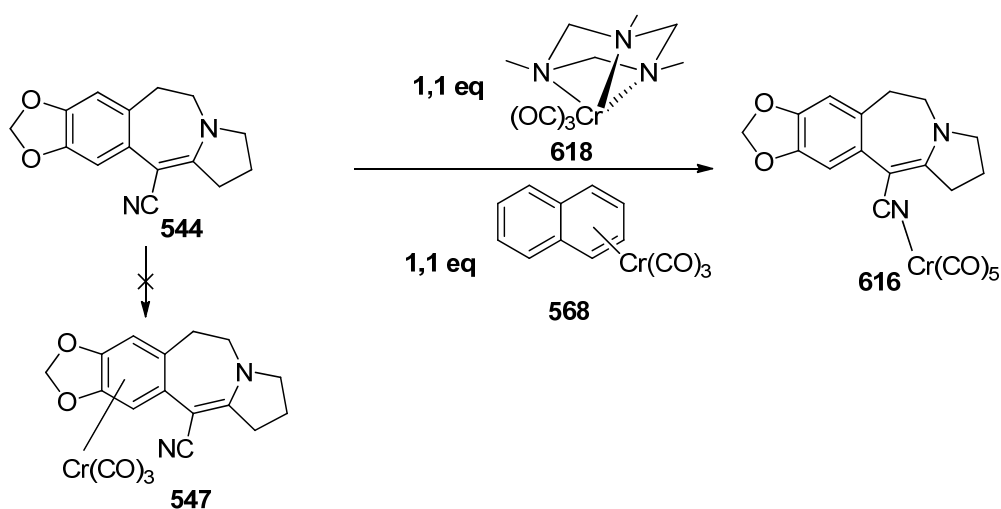


**Schéma 183**

Pour cette nouvelle cyclisation anionique, nous avons découvert une nouvelle synergie de bases en utilisant un mélange constitué d'une base organique  $t\text{-BuOK}$  et d'une base inorganique  $\text{K}_2\text{CO}_3$  qui permet d'effectuer cette cyclisation directe de l'imide **564** en unité ABC **543** avec 65% de rendement.

Nous avons ensuite voulu activer l'énaminonitrile **544** par formation d'un complexe arène chrome tricarbonyle **547** pour activer le système éne-nitrile vis-à-vis de l'addition de nucléophiles en appauvrissant le noyau aromatique positionné en alpha du groupement nitrile. Après avoir synthétisé les complexes arène chrome tricarbonyle de l'anisole et du safrole pour acquérir la technique particulière de cette chimie et dans un but de compréhension des paramètres d'activation du système éne-nitrile par le chrome, nous avons cherché à obtenir le complexe arène chrome tricarbonyle de l'énaminonitrile **544**. La méthode de synthèse directe du complexe par réaction avec le chrome hexacarbonyle ayant échoué, nous avons utilisé les agents de transfert naphthalène chrome tricarbonyle et 1,3,5-triméthyltriazacyclohexane chrome tricarbonyle **618** pour synthétiser le complexe **616**. En utilisant ces deux agents de transfert, nous avons obtenu un complexe original de chrome pentacarbonyle au lieu d'un complexe arène chrome tricarbonyle. En effet les études de diffractions des rayons X ont montré sans ambiguïté que nous avons formé le complexe chrome pentacarbonyle ligandé à la fonction nitrile **616**. De plus, l'activation recherchée du système éne-nitrile du tétracycle **544** n'a pas été obtenue et nous n'avons pas réussi à

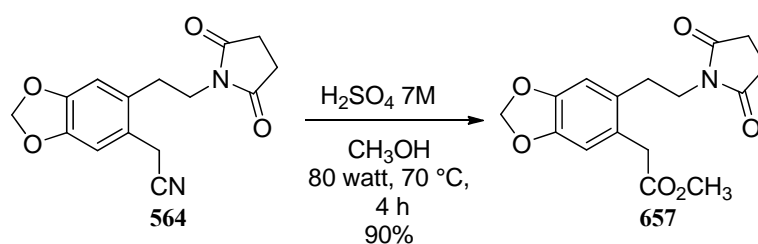
additionner un nucléophile carboné pour introduire les futurs carbones C1 et C2 pour former le cycle D de la céphalotaxine (schéma 184).



**Schéma 184**

**La deuxième approche** visait la synthèse des tétracycles portant une fonction ester de méthyle **546** et d'éthyle **673** pour en étudier leur réactivité.

Pour étudier l'influence du groupement ester sur la nouvelle réaction de cyclisation anionique, nous avons été amenés à développer une nouvelle méthode pour la solvolysé de nitriles en utilisant l'activation microonde qui permet d'obtenir les esters correspondants de manière efficace et rapide (schéma 185) et nous avons ensuite généralisé cette méthode à une dizaine d'autres dérivés nitrile.

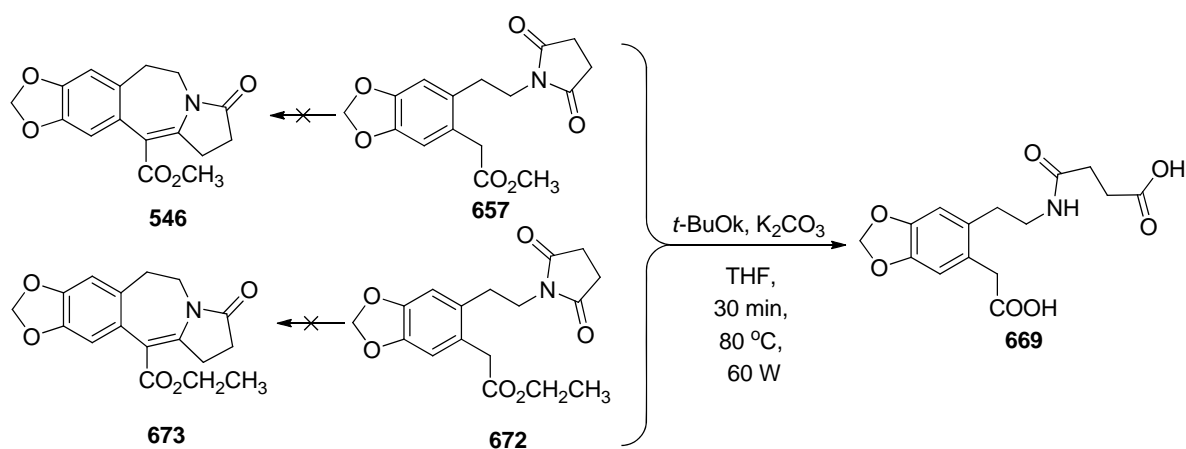


**Schéma 185**

Bien que nous ayons pu améliorer significativement la cyclisation des dérivés nitrile, il n'a pas été possible d'améliorer la cyclisation des dérivés ester. Les essais de cyclisation des imides **657** et **672** ont conduit au seul composé amido-diacide **669** en utilisant les



conditions développées pour la cyclisation de dérivé imide portant une fonction nitrile **564** (schéma 186).

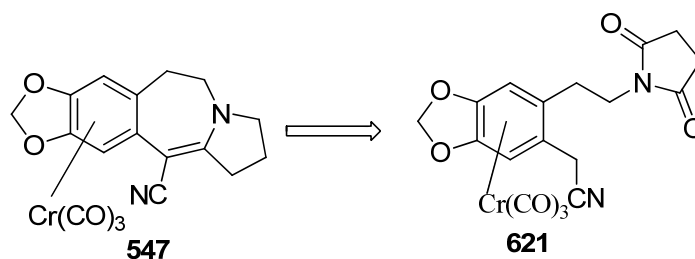


*Schéma 186*

D'autre part, alors que la cyclisation du monothiomide au moyen d'hydruure de potassium conduit au tétracycle **546** avec 22% de rendement, celle utilisant la combinaison  $\text{K}_2\text{CO}_3/t\text{BuOK}$  donne un résultat similaire.

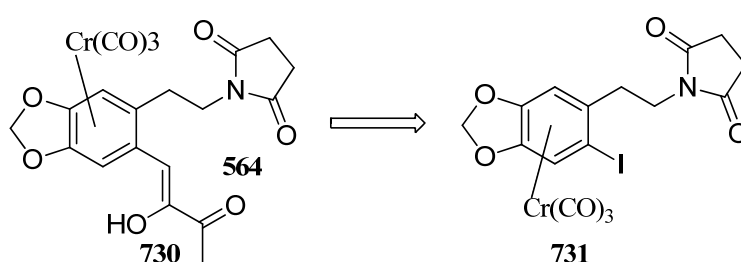
## Perspectives

De nombreuses perspectives peuvent être élaborées pour tenter de surmonter les échecs synthétiques et pour valoriser les succès obtenus au cours de ce travail. Pour n'en citer que quelques uns, nous pourrions par exemple envisager de former le complexe arène chrome tricarbonyle du tétracycle en formant tout d'abord celui de l'intermédiaire imide **621** portant une fonction  $\text{CH}_2\text{CN}$  avant sa cyclisation en tétracycle **547** (schéma 187). En effet, la présence d'une fonction nitrile non conjuguée ne semble pas délétère pour obtenir un complexe arène-chrome tricarbonyle.



*Schéma 187*

Egalement, nous pourrions former un complexe tricarbonyle chrome pour exploiter son effet d'appauvrissant en électrons du cycle aromatique. Cela pourrait activer le couplage de Heck car le cycle aromatique portant un système dioxole est enrichi en électrons, ce qui pourrait être à l'origine de l'échec du couplage de Heck de l'iodé non complexé (Schéma 188). Même si à notre connaissance, il n'est pas reporté d'exemple de couplages de Heck de complexes arene-chrome tricarbonyle, un couplage pallado-catalysé de Sonogashira a été réalisé efficacement par l'équipe du Dr Rose (schéma 85, p 152).<sup>251</sup>



**Schéma 188**

D'autres conditions pour la réaction de Heck (substrats ou conditions réactionnelles) ou d'autres types de couplages pallado-catalysés pourraient être envisagés pour apporter la chaîne C1-C4 avant cyclisation en tétracycle.

Dans une autre optique, des analogues simplifiés de la céphalotaxine impliquant une chimie moins risquée pourraient être conçus par modélisation car le site d'action de l'HHT au sein du ribosome a été récemment décrit.

## C. EXPERIMENTAL SECTION

### I. General information

#### I.1 Experimental techniques

All moisture or oxygen sensitive reactions were performed in well dried glassware under a stream of argon. THF was distilled on sodium and benzophenone. Other commercially available reagents and solvents were used as received without further purification. Thin-layer chromatography (TLC) was conducted with silica gel pre-coated plates Merck Kieselgel 60 F<sub>2350</sub> (0.25 mm) and visualized using a combination of UV, and were heated to 100 °C after being treated with 7% ethanolic phosphomolybdic acid solution, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or Dragendorff staining reagents. Silica gel (230-400 mesh) was used for flash column chromatography.

Reactions with Microwave irradiation were carried out in CEM Discover instrument that permits control of temperature, irradiation power and pressure (up to 20 bar). The reaction vessel is made of a thick wall Pyrex with airtight lid.

#### I.2 Spectroscopy and physical characteristics

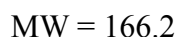
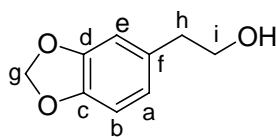
Infrared (IR) spectra were recorded by reflexion using Fourier transform on a Bruker Vector 22 apparatus (reference: polystyrene).

<sup>1</sup>H NMR spectra and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million relative to TMS. Data for <sup>1</sup>H NMR spectra is reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity, coupling constant (Hz), and integration. NMR signals were abbreviated as following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet or massive). <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75 MHz or at 100 MHz and are reported relative to residual solvent peaks (CDCl<sub>3</sub>, δ 77.16 and 77.00; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 29.84/ 206.26 and 2.05 DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 39.5 and 2.5). Data for <sup>13</sup>C NMR spectra are reported in terms of chemical shift and carbon attribution from JMOD experiments: C (fully substituted carbon atom), CH (tertiary carbon atom), CH<sub>2</sub> (secondary carbon atom), CH<sub>3</sub> (primary carbon atom) and 2D NMR.

Melting points were measured in capillary tubes using a BUCHI Electrothermal digital melting point apparatus.

## II. Experimental procedures and spectroscopic data

### 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethanol (**560**)



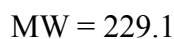
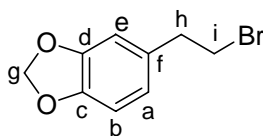
To a solution of safrole (50 g, 308 mmol) dissolved in dichloromethane (1.5 L) and ethanol (200 ml) at -78 °C was introduced a current of O<sub>3</sub> for 3 h (flow rate: 130 L/h, 3% O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>). After the consumption of the starting material the ozone flow was stopped and the excess was driven out by the introduction of O<sub>2</sub> current for five minutes. Portions of sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>) (59g, 1.54 mmol, 5 eq) were added over 3 h. The reaction was allowed to warm gradually to room temperature and stirred for three days. Peroxide test was made by potassium iodide to ensure the absence of peroxyde. The excess of NaBH<sub>4</sub> was reacted with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (350 ml, 10% solution) until pH reaches 3-4. Then 600 ml of water was added to dissolve the formed salt. Phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4x250 ml), combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The purification by distillation (T = 94 °C, P = 0.02 mm Hg) gives alcohol **560** as a colorless oil, 31.6g, (63%).

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3409, 2883, 1502, 1488, 1441, 1243 and 1036.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 1.25 (broad s, OH); 2.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 2Hh); 3.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2Hi); 5.92 (s, 2Hg); 6.66-6.87 (m, 1Ha+1Hb+1He).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 37.8 (CH<sub>2</sub>, h); 64.3 (CH<sub>2</sub>, i); 100.8 (CH<sub>2</sub>, g); 108.1 (CH, b or e); 109.5 (CH, e or b); 121.9 (CH, a); 132.9 (C, f); 145.9 (C, c or d); 147.5 (C, d or c).

**5-(2-Bromoethyl)benzo[d][1,3]dioxole (561)**



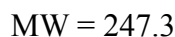
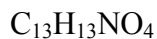
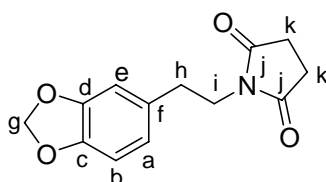
At 0 °C, triphenylphosphine (15.15 g, 57.75 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 ml), then Br<sub>2</sub> (2.96 ml, 57.75 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise via a syringe. The alcohol **560** (8 g, 48.13 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) and added dropwise to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours, concentrated in vacuo and the resulting yellow product washed in Buchner funnel with Et<sub>2</sub>O/Cy (1/1). The filtrate was concentrated in vacuo to give the bromide **561** as an orange oil, which was then purified by distillation (T = 85 °C, P = 0.005 mmHg), 9.9 g, 90%.

**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 2891, 1501, 1488, 1442, 1292, 1119, 667.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2Hh); 3.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2Hi); 5.92 (s, 2Hg); 6.64-6.77 (m, 1Ha+1Hb+1He).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 33.1 (CH<sub>2</sub>, h); 39.0 (CH<sub>2</sub>, i); 100.9 (CH<sub>2</sub>, g); 108.2 (CH, b or e); 109.9 (CH, e or b); 121.6 (CH, a); 132.5 (C, f); 146.4 (C, c or d); 147.6 (C, d or c).

**1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (**562**)**



NaH (11.08 g, 60%, 87.24 mmol, 4 eq) was washed three times with THF then suspended in THF (13 ml). At 0 °C, a solution of succinimide (10.8g, 109.0 mmol, 5 eq) dissolved in DMF (27 ml) was added dropwise to the suspension. The reaction mixture was heated up to 30 °C until all H<sub>2</sub> was released. A solution of the bromo derivative **561** (5 g, 21.81 mmol) was dissolved in THF (4 ml) and added to the sodium succinimidate solution. The mixture was heated to 50 °C and stirred for 20 hr. To the reaction were added water (35 ml) and AcOEt (25 ml), phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt, dried over MgSO<sub>4</sub> and filtrated. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 50:50) to give the imide **562** as a solid 3.54 g (65%).

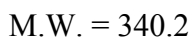
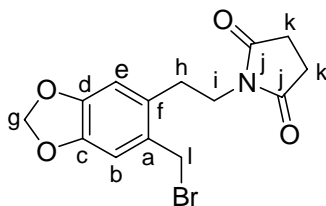
**IR**(cm<sup>-1</sup>) : 2343, 1777, 1701, 1503, 1485.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.65 (s, 4H<sub>k</sub>); 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H<sub>h</sub>); 3.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H<sub>i</sub>); 5.90 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.61-6.72 (m, 1H<sub>a</sub>+1H<sub>b</sub>+1H<sub>e</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 28.1 (2CH<sub>2</sub>, k); 33.3 (CH<sub>2</sub>, h); 40.1 (CH<sub>2</sub>, i); 101.0 (CH<sub>2</sub>, g); 108.3 (CH, b or e); 109.2(CH, e or b); 121.8 (CH, a); 131.6 (C, f); 146.4 (C, c or d); 147.8 (C, d or c); 176.9 (2C, j).

HRMS calc. (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na)(M+Na)<sup>+</sup> = 270.0742  
EXP = 270.0743

**1-(2-(6-(Bromomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (563)**



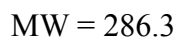
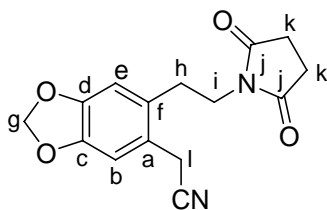
To the imide **562** (2.37g, 9.61 mmol) dissolved in glacial acetic acid (8 ml) was added paraformaldehyde (0.991 g, 10.55 mmol, 1.1 eq). A solution of hydrobromic acid (1.96 ml, 11.53 mmol, 33% HBr in acetic acid) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 4 h, then allowed to cool to room temperature and quenched by adding ice (10 ml). The bronish solid was then filtrated on Buchner funnel and washed several times with water until all the acid was removed and an homogenous beige color was attained. The solid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dried over  $\text{MgSO}_4$ , concentrated in vacuo to furnish the bromoimide as beige solid, 2.8 g (86%). That is used directly in the subsequent reaction.

**IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3046, 3038, 2940, 2929, 1770, 1632.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.72 (s, 4Hk); 2.86-2.91 (m, 2Hh); 3.68-3.73 (m, 2Hi); 4.59 (s, 2Hl); 5.95 (s, 2Hg); 6.71 (s, 1H e); 6.83 (s, 1H b).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 28.6 (2 $\text{CH}_2$ , k); 30.6 ( $\text{CH}_2$ , h); 32.1 ( $\text{CH}_2$ , l); 39.5 ( $\text{CH}_2$ , i); 101.6 ( $\text{CH}_2$ , g); 110.3 (CH, b or e); 110.7 (CH, e or b); 129.6 (CH, a); 130.8 (C, f); 146.9 (C, c or d); 148.4 (C, d or c); 177.1 (2C, j).

**2-(6-(2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetonitrile (564)**



The bromoimide **563** (2.8 g, 8.24 mmol) was dissolved in acetone (50 ml). Sodium cyanide (1.61 g, 32.94 mmol, 4 eq) in fine powder was added to the reaction mixture and was stirred at room temperature for 4 days. The reaction mixture was concentrated in vacuo, treated with water (50 ml) and extracted three times with chloroform (30 ml). The organic layers were combined and dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ethyl acetate, 85:15) to furnish **564** as a white solid, 2.04 g (86%).

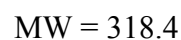
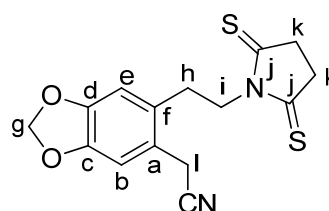
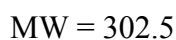
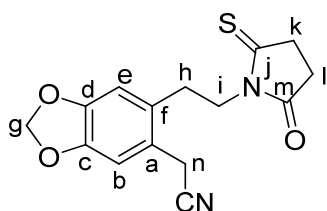
**IR**( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2910, 2170, 1772, 1695.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.72 (s, 4H<sub>k</sub>); 2.75-2.81 (m, 2H<sub>h</sub>); 3.59-3.64 (m, 2H<sub>i</sub>); 3.75 (s, 2H<sub>l</sub>); 5.96 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.72 (s, 1H<sub>e</sub>); 6.87 (s, 1H<sub>b</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 21.3 ( $\text{CH}_2$ , l); 28.1 ( $\text{CH}_2$ , k); 30.8 ( $\text{CH}_2$ , h); 39.0 ( $\text{CH}_2$ , i); 101.4 ( $\text{CH}_2$ , g); 109.5 (CH, b or e); 110.4 (CH, e or b); 118.1 (CN); 121.5 (C, a); 129.2 (C, f); 147.3 (C, c or d); 147.7 (C, d or c); 177.1 (2C, j).



**2-(6-(2-(2-Oxo-5-thioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetonitrile (542)**



The cyanoimide **564** (4.86 g, 16.99 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (95 ml) and the reaction mixture was heated to 45 °C. Lawesson reagent (2.75 g, 6.79 mmol, 0.4 eq) was added in one portion. The reaction mixture was refluxed for 9 h then the mixture was allowed to cool to room temperature, and was concentrated in vacuo. The two compounds were separated by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ethyl acetate, 9:1) to furnish 2.6 g monothioimide **542** (50%) and 1 g dithioimide **565** (18.5%).

**2-(6-(2-(2-Oxo-5-thioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetonitrile (542)**

**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 2926, 1747, 1504, 1487.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.72-2.76 (m, 2Hl); 2.78-2.84 (m, 2Hh); 3.14-3.18 (m, 2Hk); 3.82 (s, 2Hn); 3.93-3.99 (m, 2Hi); 5.97 (s, 2Hg); 6.77 (s, 1He); 6.87 (s, 1Hb).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 21.3 (CH<sub>2</sub>, n); 28.9 (CH<sub>2</sub>, l); 29.7 (CH<sub>2</sub>, h); 38.7 (CH<sub>2</sub>, k); 42.5 (CH<sub>2</sub>, i); 101.4 (CH<sub>2</sub>, g); 109.6 (CH, e); 110.7 (CH, b); 118.2 (CN); 122.0 (C, a); 129.1 (C, f); 147.4 (C, c or d); 148.0 (C, d or c); 178.7 (C, m); 210.7 (C, j).

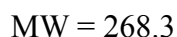
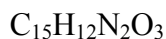
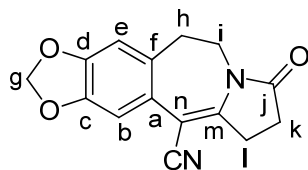
**2-(6-(2-(2,5-Dithioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetonitrile (565)**

**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 2922, 2894, 2248, 2262, 2248, 2244, 1504, 1499, 1484.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm 2.79-2.88 (m, 2Hh); 3.21 (s, 4Hk); 3.87 (s, 2Hl); 4.31-4.39 (m, 2Hi); 5.97 (s, 2Hg); 6.80 (s, 1He); 6.89 (s, 1Hb).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm 21.5 (CH<sub>2</sub>, l); 28.7(CH<sub>2</sub>, k); 41.2 ( 2CH<sub>2</sub>, k); 46.1 (CH<sub>2</sub>, i); 101.7 (CH<sub>2</sub>, g); 109.5 (CH, e); 110.6 (CH, b); 118.2 (CN) , 122.0 (C, a) , 129.1 (C, f) , 147.5 (C, c), 147.9 (C, d), 211.9 (2C, j).

**5,8,9,19-Tetrahydro-8- pyrrolo[2,1-b][3]benzazepine oxo-6H-1,3-dioxolo[4,5-h] -11-carbonitrile (543)**



**Method A: from monothioimide 542**

KH (30%, 4.45 g, 42.2 mmol, 3.8 eq.) was washed three times with THF (20 mL) then suspended in THF (90 mL), cooled to 0 °C. Monothioimide **542** (3.35 g, 11.1 mmol) previously well dried under vacuo over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> for 3 days was dissolved in THF (40 ml) and cannulised to the KH/THF suspension at 0 °C. Then, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 24 hr. The reaction was quenched by adding the reaction mixture dropwise to 1.2 N HCl (170 ml) and ice (100 ml) under vigorous mixing, concentrated and extracted three times with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to furnish tetracyclic nitrile **543** as a white solid, 2.55 g (86%).

**Method B: from imide 564**

To a solution of the cyanoimide **564** (100 mg, 0.349 mmol) dissolved in THF (4 ml) in a microwave Pyrex vessel K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144.5 mg, 3 eq.) and *t*-BuOK solution (20% wt/vol, 1 ml, 5 eq) were added. The reaction vessel was well sealed and irradiated (60 W, 80 °C, 30 min). The reaction mixture was added dropwise to 170 ml 1.2 N HCl and 100 ml ice under vigorous stirring, concentrated and extracted three times with AcOEt, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuo. Then, the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to furnish the enamidonitrile **543** as a white solid, 60 mg (64%).

**MP** = 200 °C

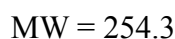
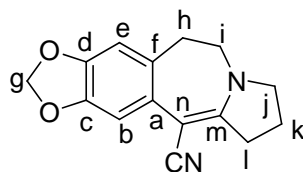
**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2978, 2884, 2197, 1747, 1594.

**HRMS** calc. (C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na)(2M+Na)<sup>+</sup> = 559.1594  
EXP = 559.1597

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.76-2.72 (m, 2H<sub>k</sub>); 2.89 (bs, 2H<sub>h</sub>); 3.16-3.21 (m, 2H<sub>l</sub>); 3.82 (s, 2H<sub>i</sub>); 3.79 (bs, 2H<sub>i</sub>); 5.97 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.59 (s, 1H<sub>e</sub>); 7.13 (s, 1H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 26.7 (CH<sub>2</sub>, l); 28.0 (CH<sub>2</sub>, k); 34.7 (CH<sub>2</sub>, h); 44.7 (CH<sub>2</sub>, i); 88.4 (C, m); 101.7 (CH<sub>2</sub>, g); 108.2 (CH, e); 109.8 (CH, b); 119.3 (CN); 124.1 (C, f); 132.7 (C, a); 147.0 (C, c or d); 147.2 (C, d or c); 153.0 (C, n); 175.8 (C, j).

**5,8,9,19-Tetrahydro-8-pyrrolo[2,1-b][3]benzazépine-6H-1,3-dioxolo[4,5-h]-11-carbonitrile (544)**



To a solution of enamidonitrile **543** (250 mg, 0.93 mmol) in THF (25 mL) at 20 °C was added a solution of  $\text{AlH}_3$  (7 mL) [prepared by dropwise addition of a solution of  $\text{AlCl}_3$  (1.1 g, 8.2 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) to a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (310 mg, 8.2 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (7.5 mL) at 0 °C, stirring of the mixture for 15 min, and decantation of the residual solid]. The resulting mixture was stirred for 30 min and hydrolyzed with a 5 *N* aqueous ammonia solution (10 mL). The aqueous layer was separated and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to give enamidonitrile **544** as a beige solid (177 mg, 75%).

**MP** = 193 °C

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2168, 1629

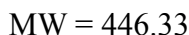
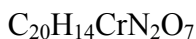
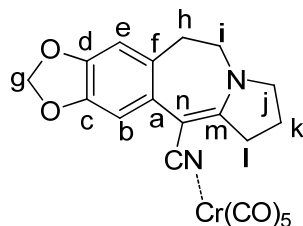
HRMS calc.  $(\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na})(\text{M}+\text{H})^+ = 255.1134$   
EXP = 255.1133

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.92-1.99 (m, 2H<sub>k</sub>); 2.81 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H<sub>h</sub>); 3.05 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H<sub>l</sub>); 3.45-3.49 (m, 4H<sub>i+j</sub>); 5.82 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.41 (s, H<sub>e</sub>); 6.95 (s, H<sub>b</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 21.1 ( $\text{CH}_2$ , k); 35.6 ( $\text{CH}_2$ , h); 36.5 ( $\text{CH}_2$ , l); 51.8 ( $\text{CH}_2$ , i); 58.2 ( $\text{CH}_2$ , c<sub>j</sub>); 74.0 (C, n); 100.9 ( $\text{CH}_2$ , g); 106.7 (CH, b); 109.1 (CH, e); 123.6 (CN); 127.9 (C, a); 130.2 (C, f); 144.7 (C, c); 146.7 (C, d); 157.4 (C, m).

HRMS calc.  $(\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na})(\text{M}+\text{H})^+ = 255.1134$   
EXP = 255.1133

**Pentacarbonyl 5,8,9,19-tetrahydro-8- pyrrolo[2,1-b][3]benzazipine 6H-1,3-dioxolo[4,5-h] -11-carbonitrile chromium (616)**



To a solution of enaminonitrile **544** (27 mg (0.106 mmol)) in diethyl ether (1.8 ml) and THF (0.2 ml), was added naphthalene chromium tricarbonyl (33.4 mg, 0.127 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred for three days at room temperature protected from light. The reaction mixture was concentrated and refilled with nitrogen prior to purification by flash chromatography using ethyl acetate under a flow of nitrogen to give the complex **616**, 33.1 mg (67%). The solid was purified by recrystallization by the slow diffusion multi-solvent technique using ethyl acetate/pentane to give yellow crystals.

**Melting point (decomp.):** 180 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 1932, 1860.

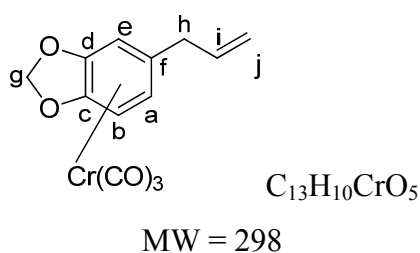
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.09 (q, *J*=8 Hz, 2H<sub>k</sub>); 2.87-2.89 (m, 2H<sub>h</sub>); 3.02 (t, *J*=7.6 Hz, 2H<sub>l</sub>); 3.56 (d, *J*=4 Hz, 2H<sub>i</sub>); 3.59 (t, *J*=8 Hz, 2H<sub>j</sub>); 5.93 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.51 (s, 1H<sub>e</sub>); 6.69 (s, 1H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 21.2 (CH<sub>2</sub>, k); 35.6 (CH<sub>2</sub>, h); 36.4 (CH<sub>2</sub>, l); 52.0 (CH<sub>2</sub>, i); 58.7 (C, j); 74.4 (C, n)\*; 101.3 (CH<sub>2</sub>, g); 106.1 (CH, b); 109.6 (CH, e); 126.8 (C, f)\*\*; 130.3 (C, a); 133.64 (CN); 145.4 (C, c or d); 147.1 (C, d or c); 159.2 (C, m); 214.7 (4CO); 220.3 (CO).

\* observed by indirect HMBC correlation of CH<sub>2</sub>l

\* observed by indirect HMBC correlation of CH<sub>2</sub>h

### Tricarbonyl safrole chromium (614)



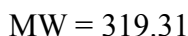
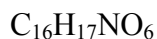
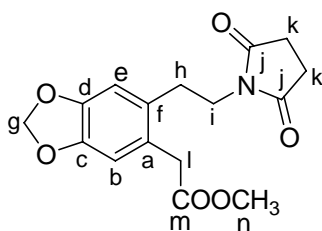
In a well degazed mixture of butyl ether (9 ml) and THF (1ml) safrole (1 ml 6.16 mmol, 2 eq.) and chromium hexacarbonyl (0.677 g, 3.08 mmol, 1 eq) were refluxed at 150 °C for 20 h under argon. The reaction mixture is cooled to room temperature, filtered then the solid was washed with ether and purified by recrystallization using the slow diffusion multi-solvent technique with ethyl acetate/pentane to furnish complex **614** as yellow crystals, 800 mg (85%).

**Melting point:** 59.8 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm : 3.11-3.24 (m, 2Hh), 5.14 – 5.23 (m, 2Hj+1Ha), 5.57 (s, 1Hg), 5.83 (s, 1He), 5.92 (m, 1Hb), 5.93 (s, 1He), 5.94 (m, 1Hi).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm : 38.9 ( $\text{CH}_2$ , h), 78.9 (CH, b), 79.2 (CH,e), 87.7 (CH,a) 102.0 ( $\text{CH}_2$ , g), 107.7 ( C,f), 118.3 ( $\text{CH}_2$ , j), 129.2 (C, c), 131.9 (C, d), 136.4 (C, i), 206.1 (3CO).

**Methyl 2-(6-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetate (552)**



To a solution of nitrile **564** (125 mg, 0.436 mmol) in methanol (4 ml) in a microwave reaction vessel was added concentrated sulfuric acid (2ml). The reaction vessel was sealed and was inserted in the cavity of the microwave apparatus, at 50 W and 80 °C, for 4 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 5 ml of water was added. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to furnish the methyl ester **552** as a white solid, 125.5 mg (90%)

**Melting point:** 138.8 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1703, 1736.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.69 (s, 4H<sub>k</sub>); 2.77-2.82 (m, 2H<sub>h</sub>); 3.62-3.67 (m, 2H<sub>i</sub>); 3.65 (s, 2H<sub>l</sub>); 3.71(s, 3H<sub>n</sub>); 5.92 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.71 (s, 1H<sub>e</sub>), 6.71 (s, 1H<sub>b</sub>).

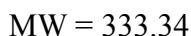
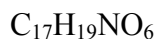
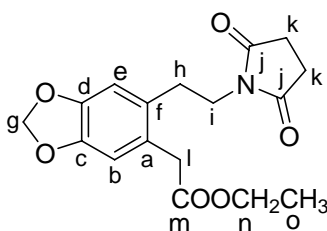
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> ), δ ppm: 28.3 (2CH<sub>2</sub>, k); 30.9 (CH<sub>2</sub>, h); 38.0 ( CH<sub>2</sub>, l); 39.4 (CH<sub>2</sub>, i); 52.2 (CH<sub>3</sub>, n); 101.1 (CH<sub>2</sub>, g); 110.0 (CH, b or e ); 110.7 (CH, e or b ); 125.9 (C, a); 129.8 (C, f); 146.4 ( C, c or d); 147.1 (C, d or e); 172.3 (CO, m); 177.3 (2CO, j).

MS (ESI) Calc. For C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>Na : 342

Exp. (M+Na)<sup>+</sup>: 342



**Ethyl 2-(6-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetate (571)**



To a solution of nitrile **564** (100 mg, 0.349 mmol) in ethanol (4 ml) in a microwave reaction vessel was added concentrated sulfuric acid (2ml). The reaction vessel was sealed and was inserted in the cavity of the microwave apparatus, at 50 W and 90 °C, for 6 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 5 ml of water was added. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to furnish the ethyl ester **571** as a ivory white solid, 72 mg (62%).

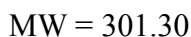
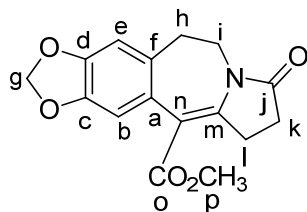
**Melting Point:** 100.6 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 2979, 1773, 1731, 1737, 1658, 1698, 1504, 1488.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (t, *J* = 7.11 Hz, 3Ho); 2.63 (s, 4Hk); 2.77-2.82 (m, 2Hh), 3.63 (s, 2hl), 3.63-3.67 (m, 4Hi), 4.15 (q, *J* = 7.11 Hz, 2Hn), 5.92 (s, 2Hg), 6.71 (s, 2He or b), 6.72 (s, 2He or b).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.1 (CH<sub>3</sub>,o); 28.1 (2CH<sub>2</sub>, k); 30.7 (CH<sub>2</sub>, h); 38.0 (CH<sub>2</sub>, l); 39.2 (CH<sub>2</sub>, i); 60.9 (CH<sub>2</sub>, n); 101.1 (CH<sub>2</sub>,g); 110.0 (CH, b); 110.4 (CH, e); 126.0 (C, f); 129.7 (C, a); 146.7 (C, d); 147.2 (C, c); 171.9 (CO, m); 177.1 (2CO, j).

**Methyl 8-oxo-6,8,9,10-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]pyrrolo[1,2-a]azepine-11-carboxylate (564)**



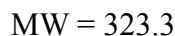
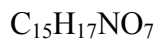
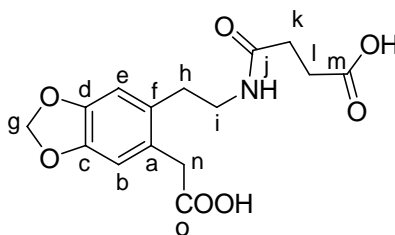
To a solution of thioimide ester (100 mg, 0.398 mmol) dissolved in THF (4 ml) in a microwave Pyrex vessel were added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (164 mg, 3 eq.) and *t*-BuOK solution (20% wt/vol, 1 ml, 5 eq.). The reaction vessel was well sealed and irradiated (60 W, 80 °C, 30 min). The reaction mixture was added dropwise to 170 ml 1.2 N HCl and 100 ml ice under vigorous stirring, concentrated and extracted three times with AcOEt, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1) to furnish the enamidonester **546** as beige solid, 27.6 mg (23%).

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1721, 1630.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2Hk); 2.88 (m, 2Hh); 3.11 (m, 2Hl); 3.65-3.95 (bm, 2Hi); 3.78 (s, 3Hp); 5.93 (s, 2Hg); 6.58 (s, 1Hb + 1He).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 25.4 ( $\text{CH}_2$ , l); 28.1 ( $\text{CH}_2$ , k); 34.2 ( $\text{CH}_2$ , h); 46.0 ( $\text{CH}_2$ , i); 53.0 ( $\text{CH}_3$ , p); 101.2 ( $\text{CH}_2$ , g); 108.0 (C, m); 108.7 (CH, b or e); 109.0 (CH, b or e); 126.3 (C, f); 134.1 (C, a); 145.4 (C, n); 146.3 (C, c or d); 146.3 (C, c or d); 169.7 (C, o); 176.2 (C, j).

**4-(2-(6-(Carboxymethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethylamino)-4-oxobutanoic acid (669)**



From methyl ester **552**: To a solution of methyl ester (100 mg, 0.313 mmol) in THF (4 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (129 mg, 0.933 mmol, 3 eq.) and *t*-BuOK solution (1 ml, 20% wt/vol, 5 eq) were added. The reaction reaction vessel was well sealed and irradiated (60 W, 80 °C, 30 min.) The reaction was quenched by adding the reaction mixture dropwise to 1.2 N HCl (170 ml) and ice (100 ml) under vigorous mixing. THF was removed under vacuum and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic phases was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to furnish diacid **669**, 97.2 mg, 96%.

From ethyl ester **571**: A solution of ethyl ester (100 mg, 0.299 mmol) was processed as above to yield the crude diacid **669** (quantitative)

**Melting point:** 131.8 °C

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1728, 1704

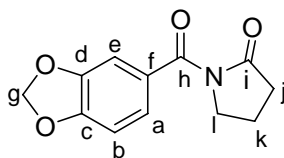
**MS** (ESI) Calc. For :  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_7$ : 323

Exp. (M+H)<sup>+</sup>: 323

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.44-2.47 (m, 2Hk); 2.53-2.58 (m, 2Hl); 2.76 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2Hh); 3.34-3.38 (m, 2Hi); 3.65 (s, 2Hn); 5.94 (s, 2Hg); 6.75 (s, 1He); 6.77 (s, 1Hb).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  ppm 29.9 ( $\text{CH}_2$ , k); 31.0 ( $\text{CH}_2$ , l); 33.4 ( $\text{CH}_2$ , h); 41.2 ( $\text{CH}_2$ , i); 38.2 ( $\text{CH}_2$ , n); 101.9 ( $\text{CH}_2$ , g); 110.4 (CH, e); 111.4 (CH, b); 127.5.0 (C, a); 132.5 (C, f); 147.0 (C, d); 172.4 (CO, j); 173.2 (CO, o); 174 (CO, m).

**1-(Benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl)pyrrolidin-2-one (690)**



MW = 233.22

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>

Piperonylic acid (10 g 43.47 mmol) was dissolved in toluene (200 ml). DMF (10 ml) and thionyl chloride (40 ml) were added to the reaction mixture and the mixture stirred at room temperature for 3 hr. The resulting dark solution was concentrated in vacuo. To this concentrate, THF (200 ml), triethylamine (70 ml) and 2-pyrrolidone (7 ml, 95.4 mmol) were added to the mixture which was stirred at ambient temperature for one night, then concentrated in vacuo, diluted with ethyl acetate and washed three times with water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated in vacuo to give crude imide purified by chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 50:50) to give pure **690** as a beige solid, 7 g (69%).

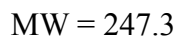
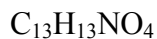
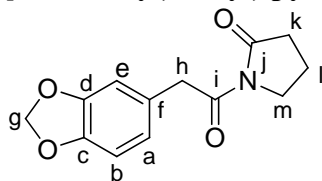
**Melting point:** 110 °C

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1666, 1737.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.12 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>k</sub>); 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>j</sub>); 3.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>l</sub>); 6.01 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H<sub>b</sub>); 7.1 (s, 1H<sub>e</sub>); 7.24 (m, 1H<sub>a</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 17.9 (CH<sub>2</sub>, k); 33.5 (CH<sub>2</sub>, j); 47.0 (CH<sub>2</sub>, l); 101.8 (CH<sub>2</sub>, g); 107.8 (CH, b); 109.8 (CH, e); 125.3 (CH, a); 128.0 (C, f); 147.3 (C, d); 151.2 (C, c); 169.9 (CO, h); 174.7 (CO, i).

**1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl) pyrrolidin-2-one (686)**



A mixture of homopiperonylic acid (1 g, 5.55 mmol) and thionyl chloride (1.5 ml) was stirred at ambient temperature for 3 hr and the resulting dark solution was concentrated in vacuo. To a solution of 2-pyrrolidinone (0.59 ml, 6.66 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added anhydrous potassium carbonate (2 g), and the mixture was stirred vigorously and cooled in a carbon tetrachloride-dry ice bath (-20 °C). To this mixture was added dropwise the crude acid chloride in acetonitrile (5 ml). The reaction mixture was stirred an additional 30 min at -20 °C, diluted with water, and extracted with chloroform. The organic layer was washed with water and 10% hydrochloric acid, dried with magnesium sulfate, and evaporated in vacuo to give a solid which was purified by chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) to give imide **686** as a white solid, 0.710 g (52.2%).

**Melting point:** 109.4 °C

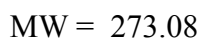
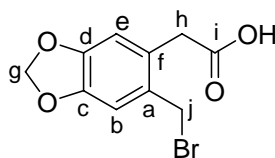
**Elemental Analysis:**                      Calc: C, 63.15, H, 5.30, N, 5.67  
    Exp: C, 63.06, H, 5.21, N, 5.47.

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1687, 1737

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97-2.09 (m, 2Hl); 2.61(t, *J* = 8.1 Hz, Hk); 3.81 (t, *J* = 8.1 Hz, Hm); 4.17 (s, 2Hh); 5.93 (s, 2Hg); 6.74(s, 1Hb); 6.78 (s, 1He); 7.24 (s, 1Ha).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 17.2 (CH<sub>2</sub>,l); 33.8 (CH<sub>2</sub>, k); 42.5 (CH<sub>2</sub>, m); 46.0 (CH<sub>2</sub>, h); 101.0 (CH<sub>2</sub>, g); 108.3 (CH, b); 110.3 (CH, e); 122.9 (C, a); 127.4 (C, f); 145.7 (C, d); 147.6 (C, c); 172.1 (CO, i); 175.5 (CO, j).

**2-(6-(Bromomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl) acetic acid (687)**



Homopiperonylic acid (1 g, 5.55 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (10 ml) to the mixture paraformaldehyde (0.55g, 6.1 mmol) was added, a solution of hydrobromic acid (0.49 ml, 6.66 mmol, 33% HBr in acetic acid) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 4 hr, the reaction mixture was allowed to cool temperature then quenched with 10 ml of ice and extracted three times with ethyl acetate dried over  $\text{MgSO}_4$ , evaporated in vacuo to furnish 1.33 g (85.5%).

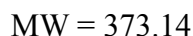
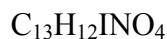
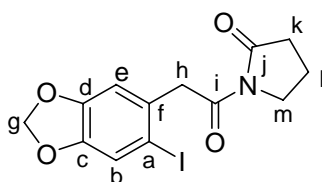
**Melting Point:** 133.6 °C

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1748, 1761.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (sl, 1Hi); 3.59 (s, 2Hh); 5.19 (s, 2Hj); 5.98 (s, 2Hg); 6.67(s, 1He or b); 6.70 (s, 1He or b).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36.2 ( $\text{CH}_2$ , j); 79.0 ( $\text{CH}_2$ , h); 101.6 ( $\text{CH}_2$ , g); 101.8 ( $\text{CH}_2$ , g); 105.6 (CH, e); 107.5 (CH, b); 124.4 (C, f); 124.7 (C, a); 147.2 (C, c); 148.2 (C, d); 170.6 (CO, i).

**1-(2-(6-Iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)pyrrolidin-2-one (723)**



A solution of imide **681** (0.1 g, 0.4 mmol), I<sub>2</sub> (0.123 g, 0.48 mmol) and CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag (0.097g, 0.44 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was stirred for one night at ambient temperature and protected from light by an aluminum foil. The reaction mixture was quenched with 10% thiosulfate solution (5 ml) then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) to give iodide **723** as a beige solid, 0.0718 g (48%).

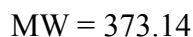
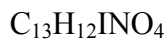
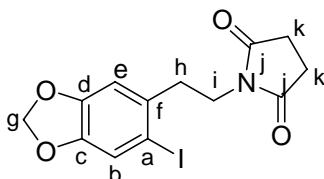
**Melting point:** 145.8 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 1687, 1731.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.04-2.14 (m, 2Hl); 2.66 (t, *J* = 8.1 Hz, 2Hk); 3.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2Hm); 4.30 (s, 2Hh); 5.96 (s, 2Hg); 6.72 (s, 1He); 7.26 (s, 1Hb).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 17.3 (CH<sub>2</sub>, l); 33.6 (CH<sub>2</sub>, k); 45.6 (CH<sub>2</sub>, m); 48.5 (CH<sub>2</sub>, h); 89.3 (C, a); 101.7 (CH<sub>2</sub>, g); 110.7 (CH, b); 118.5 (CH, e); 131.3 (C, f); 147.5 (C, d); 148.4 (C, c); 170.9 (CO, i); 175.7 (CO, j).

**1-(2-(6-Iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (723)**



A solution of imide **562** (0.1 g, 0.4 mmol), I<sub>2</sub> (0.123 g, 0.48 mmol) and CF<sub>3</sub>COOAg (0.097g, 0.44 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) was stirred for one night at ambient temperature and protected from light by an aluminum foil. The reaction mixture was quenched with 10% thiosulfate solution (5 ml) then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) to yield iodide **721** as a beige solid, 0.102 g (68%).

**Melting point:** 205.3 °C

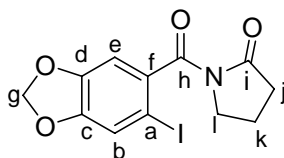
**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 1702, 1777.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.63 (s, 4H<sub>k</sub>); 2.94 (t, *J* = 7.38 Hz, 2H<sub>h</sub>); 3.72 (t, *J* = 7.38 Hz, 2H<sub>i</sub>); 5.95 (s, 2H<sub>g</sub>); 6.74 (s, 1H<sub>e</sub>); 7.20 (s, 1H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 28.3 (2CH<sub>2</sub>, k); 38.3 (CH<sub>2</sub>, h); 39.0 (CH<sub>2</sub>, i); 87.9 (C, a); 101.8 (CH<sub>2</sub>, g); 109.7 (CH, e); 118.3 (CH, b); 121.6 (CH, a); 134.3 (C, f); 147.6 (C, c or d); 148.8 (C, d or c); 177.1 (2C, j).



**1-(6-Iodobenzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl)pyrrolidin-2-one (724)**



MW: 359,12

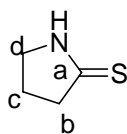
A solution of imide **690** (1 g, 4.28 mmol),  $\text{I}_2$  (1.3 g, 5.14 mmol) and  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  (1.04 g, 4.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) was stirred for one night at ambient temperature. The reaction mixture was treated with 10% thiosulfate solution (5 ml) then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) to give iodide **722** as beige solid, 0.102 g (68%).

**Melting point:** 155.2 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08-2.19 (m, 2Hk); 2.58 (t,  $J = 7.85$  Hz, 2Hj); 3.96 (t,  $J = 7.28$  Hz, 2Hl); 6.00 (s, 2Hg); 6.70 (s, 1Hb); 7.19 (s, 1He).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.5 ( $\text{CH}_2$ , k); 33.0 ( $\text{CH}_2$ , j); 45.6 ( $\text{CH}_2$ , l); 80.9 (C, a) 102.2 ( $\text{CH}_2$ , g); 108.2 (CH, b); 118.6 (CH, e); 135.4 (C, f); 149.4 (C, d); 149.6 (C, c); 169.0 (CO, h); 174.3 (CO, i).

### Pyrrolidine-2-thione



MW: 101.17

C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NS

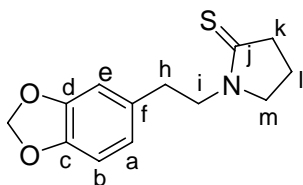
A solution of 2-pyrrolidone (5 g, 0.058 mol) was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). Lawesson reagent (28.51 g, 70 mmol) was added to the mixture which was stirred for 9 hr at reflux under nitrogen. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated (using a Javel trap to avoid unpleasant smell of the products) then was purified by chromatography (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane / ethyl acetate, 70:30) to yield pyrrolidine-2-thione, 4.3 g (73.3%). Care has to be taken to avoid purification of a more polar by-product which seems highly toxic (headache)

**R<sub>f</sub>** = 0.19

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97-2.35 (m, 2H<sub>c</sub>); 2.76-2.91 (m, 2H<sub>d</sub>); 3.52-3.66 (m, 2H<sub>b</sub>); 9.11(bs, 1H-NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 22.9 (CH<sub>2</sub>, c); 43.4 (CH<sub>2</sub>, b); 49.8 (CH<sub>2</sub>, d); 205.6 (CS, a).

**1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-2-thione 693**



$C_{13}H_{15}NO_2S$

MW: 249.33

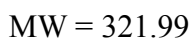
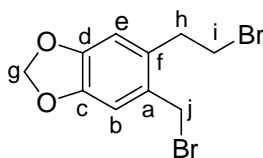
NaH (0.7 g, 60%, 17.4 mmol, 4 eq) was washed three times with THF then suspended in THF (3 ml), at 0 °C. To the suspension, a solution of pyrrolidine-2-thione (1.32g, 21.75 mmol, 5 eq) dissolved in DMF (2.7 ml) was added dropwise. The reaction mixture was heated to 30 °C until all  $H_2$  was released. A solution of the bromo derivative **561** (0.996 g, 4.35 mmol) was dissolved in THF (4 ml) and added to the sodium pyrrolidinethionate solution. The mixture was stirred at 50 °C for 20 hr. The reaction was quenched by adding water (3.5 ml) and AcOEt (2.5 ml). The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt and dried over  $MgSO_4$ , filtrated and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 50:50) to furnish compound **693** as a yellow solid, 0.70 g (65%).

**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 1589.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90-2.04 (m, 2Hl); 2.35(t,  $J$ = 8.11 Hz, 2Hk); 2.75 (t,  $J$ =6.81 Hz, 2Hm); 3.26 (s, 2Hh); 3.47 (s, 2Hi); 5.92(s, 2Ha); 6.63-6.74 (m, 1Ha+1Hb+1He).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.0 ( $CH_2$ ,l); 31.3 ( $CH_2$ , k); 33.7 ( $CH_2$ , m); 44.5 ( $CH_2$ , h); 48.0 ( $CH_2$ , i); 101.1 ( $CH_2$ , g); 108.5 (CH, b); 109.3 (CH, e); 121.8 (CH, a); 132.9 (C, d); 146.2 (C, c); 147.8 (C, f); 175.2 (CO, j).

**5-(2Bbromoethyl)-6-(bromomethyl)benzo[d][1,3]dioxole 694**



The thiopyrrolidone **693** (0.6 g, 2.5 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (8 ml). Paraformaldehyde (0.252 g, 2.8 mmol, 1.1 eq) was added to the mixture, followed by a solution hydrobromic acid (1.96 ml, 3 mmol, 33% HBr in acetic acid) which was added dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hr, then the reaction mixture was cooled to 0 °C and poured in 4 ml of iced water. The brownish solid was filtrated on Buchner funnel, then washed several times with water to remove residual acid and obtain a beige solid which was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated in vacuo to furnish dibromide **694** as beige solid, 0.4 g (50%).

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1503, 1480, 1235, 1034.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67-2.79 (m, 4H i and h), 3.49 (s, 2Hj), 5.77 (s, 2Hg), 6.74 (s, 2H e and b).

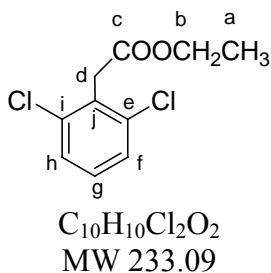
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 26.1 ( $\text{CH}_2$ , i); 28.8 ( $\text{CH}_2$ , j); 29.9 ( $\text{CH}_2$ , h); 101.6 ( $\text{CH}_2$ , g); 101.4 ( $\text{CH}_2$ , g); 107.5 (CH, e); 108.8 (CH, b); 127.9 (C, f); 129.8 (C, a); 145.3 (C, c); 145.9 (C, d).

## Solvolysis of nitriles

**General procedure:** In a microwave reaction vessel the nitrile (0.7 mmol) was dissolved in ethanol (4 ml) then concentrated sulfuric acid (2 ml) was added, the reaction vessel was sealed and was put in the microwave with the following parameters: power level of 50 W temperature 90 °C, time changes depending on the product. After the reaction mixture was cooled to room temperature, it was quenched with water ( 5 ml). The solution was extracted three times with ethyl acetate, and the organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to yield the corresponding ester.

### Ethyl 2-(2,6-dichlorophenyl)acetate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 2 h.



White solid

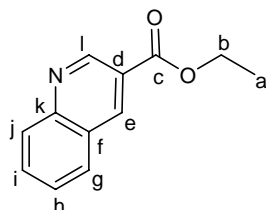
**IR** ( $cm^{-1}$ ): 1738.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3Ha), 4.00 (s, 2Hd), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2Hb), 7.15 (m, 1Hg), 7.31 (m, 1Hh and 1Hf).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.5 ( $CH_3$ , a), 37.1 ( $CH_2$ , d), 61.2 ( $CH_2$ , b), 128.3( $CH$ , h and f), 129.2 ( $CH$ , g), 131.4 (C,j), 136.6 (C, i and e), 169.7 (CO, c).

### Ethyl quinolone-3-carboxylate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 1.10 h.



$C_{12}H_{11}NO_2$

MW :201.22

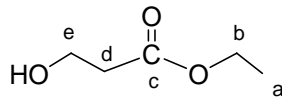
**IR** ( $cm^{-1}$ ): 1716.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.44 (t,  $J = 8.1$  Hz , 3Ha); 4.48 (q,  $J=8.1$  Hz, 2Hb); 7.63 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1Hi); 7.84 (t,  $J=8.2$  Hz, 1Hh); 7.95 (d,  $J= 8.1$  Hz, 1Hj); 8.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1Hg); 8.85 (s, 1He); 9.94 (s, 1Hl).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.6 ( $CH_3$ , a); 61.3 ( $CH_2$ , b); 123.3 (C, d); 127 (C, f); 127.7 ( $CH$ , h); 129.4 ( $CH$ , j); 129.8 ( $CH$ , g); 132.1 ( $CH$ , i); 139.9 ( $CH$ , e); 150.1 (C, k); 150.4, ( $CH$ , l); 165.7 (CO, c).

### Ethyl 3-hydroxypropanoate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 1 h.



Formule C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

MW : 118.13

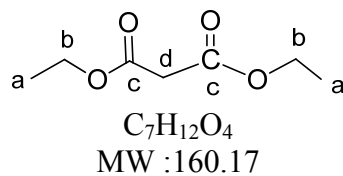
**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2979, 1716.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21 (t, *J* = 7.12 Hz, 3Ha); 2.43 (t, *J* = 5.68 Hz, 2Hd); 3.78 (t, *J* = 5.68 Hz, 2He); 4.90 (q, *J* = 7.12 Hz, 2Hb).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.3 (CH<sub>3</sub>, a); 36.9 (CH<sub>2</sub>, b); 53.3 (CH<sub>2</sub>, d); 60.3 (CH<sub>2</sub>, e); 172.6 (CO, c).

### Diethyl malonate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 1 h.



**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738

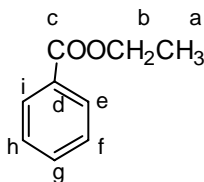
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6Ha); 3.3 (s, 2Hd); 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4Hb).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 14.2 (2CH<sub>3</sub>, a); 41.8 (2CH<sub>2</sub>, b); 61.8 (CH<sub>2</sub>, d); 166.7 (2CO).



## Ethyl benzoate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 2 h.



MW 150

**Volatile colorless liquid**

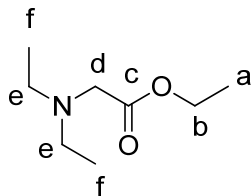
**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3Ha), 4.35 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 2Hb), 7.39 (m, 1Hh and 1Hf), 7.51 (m, 1Hg), 8.02 (m, 1Hi and 1He).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.4 ( $\text{CH}_3$ , a), 61.4 ( $\text{CH}_2$ , b), 128.4 (2CH, h and f), 129.6 (2CH, e and i), 131.4 (CH, g), 170.7 (CO, c).

### Ethyl 2-(diethylamino)acetate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 1h20.



Formule: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

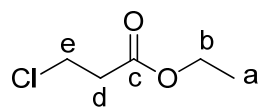
MW : 159.13

IR (cm<sup>-1</sup>): 2994, 2933, 1731

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6Hf), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3Ha), 2.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4He), 3.29 (s, 2Hd), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2Hb).

### Ethyl 3-chloropropanoate

Power level 50 W, temperature 90 °C, time 1 h.



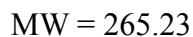
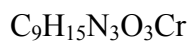
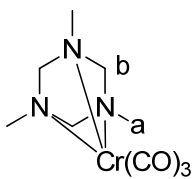
Formule: C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>

MW : 136.58

**IR** (cm<sup>-1</sup>):1750.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3Ha), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2Hd), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2He), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2Hb).

**Chromium N,N',N''-trimethyl-1,3,5-triazacyclohexane tricarbonyl (618)**



A mixture of N,N',N''-trimethyltriazacyclohexane (1.0 g, 7.75 mmol) and  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  (1.7g, 7.73 mmol) in mesitylene was refluxed at 160 °C under carefully controlled argon atmosphere until no longer  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  is sublimed from the reaction mixture (10 h). During this reaction time, an orange precipitate was formed. The mixture was cooled to room temperature and filtered, washed with petroleum ether and collected to furnish the complex **616** as an orange solid, 1.35g (66%).

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1910, 1867, 1773, 1704.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 2.49 (s, 9Ha), 4.02 (s, 3Hb), 4.66 (s, 3Hb).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 42.3 ( $\text{CH}_3$ , a), 83.1 ( $\text{CH}_2$ , b), 237.4 (CO).

# Contribution à la synthèse totale de la céphalotaxine

Laith QUTEISHAT

◆ Depuis plus de 40 ans des chimistes se sont intéressés à l'extraction, à l'activité biologique et à la synthèse de l'homoharringtonine, un ester naturel de la céphalotaxine, qui est un puissant antileucémique utilisé en thérapeutique, en particulier contre les leucémies résistantes aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces alcaloïdes sont extraits de *Cephalotaxus*, des conifères originaires du sud de la Chine à croissance extrêmement lente et menacés d'extinction. Leur synthèse est donc nécessaire. L'objectif de ce travail consiste à développer une synthèse concise de la (-)-céphalotaxine, afin de s'affranchir de la ressource naturelle, de ce fait de garantir un approvisionnement de qualité constante et de développer des analogues de seconde génération.

Les stratégies développées dans ce travail ont consisté à développer une synthèse très concise de la céphalotaxine, d'une part en valorisant un synthon ABC nitrile pour y introduire les deux atomes de carbone manquant au squelette de la céphalotaxine, et d'autre part à améliorer l'accès à un synthon ABC analogue ester pour en étudier la réactivité. Ces travaux ont conduit à décrire un nouveau complexe arène chrome pentacarbonyle analogue de céphalotaxine, une méthode originale et efficace de cyclisation anionique d'imide pour former un squelette 3-benzazépine à l'aide d'une nouvelle combinaison de bases, le *tert*-butylate de potassium et le carbonate de potassium, et une nouvelle méthode de solvolysse de nitrile aromatiques sous micro-ondes qui a été exemplifiée.

◆ Alcaloïdes, céphalotaxine, activité antileucémique, synthèse totale, complexes de chrome carbonyle, cyclisation, 3-benzazépine, safrol, arène, nitrile, réaction de Heck, solvolysse, processus éco-compatible, micro-ondes.

◆ Chimie des Substances Naturelles, laboratoire BioCIS, UMR CNRS 8076  
LabEx LERMIT.

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean-Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex